Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. G. Mertens

EXPERIMENTELLE MYOTONIE: VERHALTEN VON SCHNELLEN UND LANGSAMEN MUSKELN DER RATTE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Peter Minwegen
aus Essen

Würzburg, den 25. Januar 1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0049

Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. G. Mertens

EXPERIMENTELLE MYOTONIE: VERHALTEN VON SCHNELLEN UND LANGSAMEN MUSKELN DER RATTE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Peter Minwegen
aus Essen

Würzburg, den 25. Januar 1982

Referent:	Prof. Dr. med. K. Ricker
Korreferent:	Prof. Dr. med. H. G. Mertens
Dekan:	Prof. Dr. med. K. A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 25.2.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	5
II.	METHODIK	8
1.	Versuchsaufbau	8
1.1.	Versuchstiere und Narkose	8
1.2.	Präparation und isometrische Kraftmessung	8
1.3.	Indirekte Muskelreizung	9
1.4.	Elektromyogramm	1o
1.5.	Durchführung der Versuche	1o
1.6.	Versuche mit 2o,25-Diazacholesterin	13
2.	Auswertung	13
III.	VERSUCHSERGEBNISSE	15
a)	Myotonie nach Clofibrinsäure	
1.1.	Myotonie nach Serienreizung	15
1.2.	Erhöhung der Clofibrinsäuredosierung und Wirkung auf den M.EDL	18
1.3.1.	Versuche mit 4oo mg Clofibrinsäure/kg und Reizung mit 4/s	19
1.3.1.1.	Relaxationsverlangsamung	19
1.3.1.2.	Verlauf der isometrischen Kraftentwicklung bei Serienreizung mit 4/s	21
1.3.2.	Versuche mit 4oo mg Clofibrinsäure und Reizung mit 1/s	23
1.4.	Versuche mit 6oo mg Clofibrinsäure/kg mit 1/s	25
1.5.	Versuche mit 75o mg Clofibrinsäure und Reizungmit 1/s	25
1.5.1.	Relaxationsverlangsamung	25

1.5.2.	Isometrische Kontraktionskraft	3o
1.6.	Versuche mit 1 g Clofibrinsäure/kg und Serienreizung	32
2.	Tetanische Reizungen	32
2.1.	Relaxationsverlangsamung	32
2.2.	Verlangsamung der Anstiegssteilheit	37
2.3.	Isometrische Kraftentwicklung bei tetanischer Reizung	39
2.4.	Lähmungsphase	4o
2.5.	Nachkontraktionen	4o
3.	Versuche mit alten Tieren	42
3.1.1.	Serienreizung mit 4/s nach 4oo mg Clofibrinsäure	42
3.1.2.	Isometrische Kraftentwicklung	44
3.2.	Reizung mit o,1s und o,2s Tetanus mit 8o/s	44
3.2.1.	Verlangsamung der Anstiegssteilheit	47
3.3.	Isometrische Kontraktionskraft	48
4.	Mechanogramm und EMG	48
5.	Myotonie nach 2o-25 Diazacholesterol	49
IV.	LITERATURÜBERSICHT UND DISKUSSION	5o
1.	Myotonie nach 2o-25 DAC	52
2.	Myotonie nach aromatischen Karbonsäuren	55
3.	Myotonie nach Clofibrinsäure	56
4.	Dosisabhängigkeit der Ausbildung von Myotonie nach Clofibrinsäuregabe	59
6.	Schnelle und langsame Muskeln, unterschiedliche Reaktionsweisen auf die experimentell induzierte Myotonie	62
V.	ZUSAMMENFASSUNG	71
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	74

I. Einleitung

Bei der Myotonie handelt es sich um eine Funktionsstörung der Muskulatur, die beim Menschen genetisch bedingt ist und bei drei verschiedenen, jeweils eigenständigen Krankheitsbildern auftritt: Myotonia congenita, Paramyotonia und Myotonia dystrophica. Bei der 1876 zum ersten Mal von Thomson beschriebenen Myotonia congenita ist bei dem betreffendem Patienten die Erschlaffung nach einer kräftigen Kontraktion verzögert, wodurch die willkürliche Bewegung gehemmt wird. Nach wiederholten Kontraktionen wird die Störung geringer, bis sie in einigen Fällen allmählich ganz verschwindet, was man als sogenanntes "warm-up-Phänomen" bezeichnet. Die Relaxationsverlangsamung ist im EMG mit einer Nachaktivität von repetitiven Entladungen der Muskelfasermembranen verbunden.

Die Ursachen der myotonen Funktionsstörungen im molekularen Bereich haben sich bisher nur teilweise klären lassen. Sie sind auf jeden Fall im Muskel selbst zu lokalisieren, da die Störung auch nach Ausschaltung der Nervenimpulse durch Lokalanästhesie eines Nerven und Blockade der neuromuskulären Synapse durch Curare weiter besteht.

Bryant und Mitarbeiter fanden bei Untersuchungen an Ziegen mit genetisch bedingter Myotonie, die der Myotonia congenita zu entsprechen scheint (Brown, Harvey 1939), daß der spezifische Widerstand der Muskelfasermembran bei Stromdurchfluß erhöht war. Als Ursache stellte sich heraus, daß die Membrandurchlässigkeit für Chlorid erniedrigt war (Bryant, Morales-Aquilera 1971). Beim gesunden Muskel soll die hohe Permeabilität der Membran für Chlorid das Membranpotential gegenüber den Elektro-

lytverschiebungen im transversalen Tubulussystem bei der Übertragung eines Aktionspotentials in das Innere der Zelle stabilisieren (Adrian, Bryant 1974). Als Ursache der gestörten Chloridpermeabilität wird eine Strukturänderung im Membranaufbau angenommen.
Eyzaguirre et al. zeigten 1948, daß mit aromatischen Monocarbonsäuren am Säugetiermuskel experimentell eine akute, reversible Myotonie induziert werden kann, die in wesentlichen Punkten mit der Myotonia congenita übereinstimmt. Ebenso konnte experimentell myotones Verhalten des Säugetiermuskels durch chronische Gabe des Cholesterinsynthesehemmers Diazacholesterol erzeugt werden (Wiener 1966).
Sowohl bei der experimentellen Myotonie mit Monocarbonsäuren (Bryant, Morales-Aquilera 971) wie bei der durch Diazacholesterin (Rüdel, Senges 1972) konnte eine Chloridkanalblockade wahrscheinlich gemacht werden. Stockmann und Charteris konnten bei Küken durch jodsalzhaltige Trinkwassergabe myotone Reaktionen hervorrufen. Dies gelang auch in vitro durch Einlegen von Taubenmuskelfasern in jodidhaltigen Lösungen (Morgan et al. 1975). Morgan und Mitarbeiter konnten auch hier eine Chloridkanalblockade wahrscheinlich machen.
Ebenfalls wurde eine experimentelle Myotonie mit dem Cholesterinsynthesehemmer Clofibrinsäure hervorgerufen und zwar sowohl nach chronischer Gabe (Kwieciński 1978) wie auch akut durch intravenöse Injektionen (Dromgoole et al. 1975). Man nimmt an, daß der Wirkungsmechanismus von Clofibrinsäure dem der Monocarbonsäuren ähnelt.
Es ist schon mehrfach berichtet worden, daß bei chronischer Gabe sowohl von Diazacholesterol wie Monocarbonsäuren als auch Clofibrinsäure langsame Muskel myotones Verhalten erst später und elektromyographisch in geringerem Maße nachweis-

bar als schnelle Muskel entwickeln (Eberstein, Goodgold 1969, Mrozek et al. 1974, Kwieciński 1978).
Das Ziel dieser Arbeit ist nun herauszufinden, ob auch bei der durch Clofibrinsäure akut induzierten experimentellen Myotonie bei gleichzeitiger mechanographischer Untersuchung von schnellen und langsamen Muskeln der Ratte Unterschiede im Sinne der geringeren Ansprechbarkeit der langsamen Muskeln auf die chemisch induzierte Myotonie nachweisbar sind.

II. Methodik

1. Versuchsaufbau

1.1. Versuchstiere und Narkose

Für die Versuche wurden junge, weibliche Wistar-Ratten mit einem Gewicht von 1oo - 145 g (Alter 5 - 7 Wochen) verwendet. Nur bei einer Versuchsserie von sechs Tieren hatten die Ratten ein Gewicht von 22o - 23o g (Alter etwa 12 Wochen).
Zur Narkose wurde Pentobarbital (Nembutal^{R}) intraperitoneal in einer Dosierung von 6 mg/1oo g Rattengewicht injiziert. Nach Tracheotomie wurden die Tiere über einen Plastiktubus abgesaugt. Die Körpertemperatur wurde über eine rektale Sonde mit einem Tele-Thermometer gemessen und mittels einer Wärmelampe auf den Normalwert von 38 ^{o} C $\pm$ o,5 konstant gehalten.

1.2. Präparation und isometrische Kraftmessung

Die Sehnen des M. extensor digitorum longus (eines schnellen Muskels) und des M. triceps surae derselben Extremität wurden frei präpariert. An der Sehne des M. triceps surae wurde der Ansatz des M. gastrocnemius abgetrennt, um so bei der folgenden Kraftmessung den relativen Anteil des M. soleus (eines langsamen Muskels) an der Kontraktion zu erhöhen. Der M. soleus sollte nicht ganz frei präpariert werden, um die nervale Versorgung nicht zu gefährden, da die Reizung indirekt über den Nervus ischiadicus erfolgen sollte. Aus Gründen der Einfachheit wird im folgenden der nach der Präparation wirksame Anteil des M. triceps surae als "M. triceps surae" bezeichnet.
Das Tier wurde auf die Seite gelegt, so daß die Extremität mit den frei präparierten Sehnen nach oben zu liegen kam

und im Kniegelenk starr fixiert werden konnte. Die Sehnen wurden nun parallel zueinander mit zwei Kraftaufnehmern starr verbunden. So war bei gleichzeitiger Kontraktion der betreffenden Muskeln keine gegenseitige Beeinflussung möglich. Aus Platzgründen wurde der eine Kraftaufnehmer (U-Gage Shinkok, Typ UT, Kraftbereich $\pm$ 2o N) mit der Sehne des "M. triceps über einen kurzen Hebel (Übersetzungsverhältnis 1:1) verbunden. Für den M. extensor digitorum longus (M.EDL) wurde der Kraftaufnehmer U-Gage Shinkok, Typ UT, Kraftbereich $\pm$ 2 N (DIS. $\pm$ o,o4 mm) verwendet. Die Signale der isometrisch arbeitenden Kraftaufnehmer wurden über zwei identische Tektronix^{R}-Verstärker auf ein mehrkanaliges Tektronix-Oszilloskop übertragen und auf Magnetband gespeichert.
Für die isometrische Kontraktion wurden jeweils beide Muskeln vorgespannt. Die optimale Vorspannung wurde bei jedem Tier einzeln ermittelt und war dann erreicht, wenn die isometrische Kraft trotz supramaximaler Reizung nicht mehr zunahm. Sie betrug 1o - 15 % der Kontraktionskraft bei Einzelreizen.

1.3. Indirekte Muskelreizung

Um die "M.triceps surae" und M. EDL absolut gleichzeitig kontrahieren zu lassen und um sie zu schonen, wurde die indirekte Reizung über den Nervus ischiadicus gewählt. Leustenring (Dissertation 1981) hatte herausgefunden, daß sich hierbei in Hinsicht auf die direkte Muskelreizung, bei der chlorierte Metallelektroden in guten Kontakt mit dem Muskel gebracht wurden, kein Unterschied ergab.
Der Nerv wurde zwischen seinem Austrittspunkt am foramen ischiadicum maius und seiner distalen Aufzweigung in peronaeus und tibialis-Anteil schonend frei gelegt. Seine bindegewebige Hülle wurde entfernt. Im Abstand von mindestens 5 mm wurden die hakenförmigen freien Enden zweier sonst isolierter

chlorierter Silberdrahtelektroden um den Nerv gelegt. Zur Vermeidung von Kriechströmen wurde der zwischen den Elektroden liegende Anteil des Nerven mit einer dünnen Paraffinschicht isoliert.
Es wurde jeweils mit Rechteckimpulsen supramaximaler Reizstärke und einer Impulsdauer von o,1 ms gereizt.

1.4. Elektromyogramm

Zur extrazellulären Ableitung der Muskelaktionspotentiale wurde als differente Oberflächenelektrode eine nur an der Spitze etwa 2 mm abisolierte Insektennadel genommen, die unter die Haut direkt auf die Fascie des zu untersuchenden Muskels geschoben wurde. Als indifferente Elektrode wurde eine gleichartige Nadel verwendet, die in die Sehne des betreffenden Muskels gestochen wurde. Bei den meisten Versuchen wurde mit je zwei differenten und zwei indifferenten Elektroden mit einer hohen und einer niedrigen Verstärkung die Muskelpotentiale vom "M. triceps surae" abgeleitet. Mit der niedrigen Verstärkung (V: 3 mV/Div) wurde die Gesamthöhe der Summenpotentiale aufgezeichnet, mit der hohen Verstärkung (V: o,1 mV/Div) die myotone Nachaktivität.Bei sieben Versuchen wurden die Muskelpotentiale vom "M. triceps surae" und vom M. extensor digitorum longus mit jeweils hoher Verstärkung abgeleitet.

1.5. Durchführung der Versuche

Die Myotonie wurde durch Clofibrinsäure (Bezug: ICI-Pharma, Plankstadt) induziert. Es wurden mittlere (4oo mg/kg Rattengewicht) bis hohe Dosierungen,die teilweise im toxischen Bereich lagen (1ooo mg/kg Rattengewicht), verwendet, um einen hohen Myotoniegrad zu erzeugen.
Das Natriumsalz der Clofibrinsäure wurde in Aqua dest. gelöst. Der pH-Wert lag bei 7,4. Die Lösungen wurden so ange-

setzt, daß maximal etwa o,5 - 1,o ml langsam über einen Zeitraum von mindestens fünf Minuten in die vena jugularis injiziert wurden.
Zur Kontrolle wurden bei jedem Versuch vor Beginn der Clofibrinsäureinjektion Einzelreize von der Frequenz 1/s und 4/s sowie tetanische Reize (Frequenz 8o Hz) mit Reizdauern von jeweils o,1 s; o,2 s; o,4 s und o,7 s gesetzt.

Bei den Versuchen mit 4oo mg Clofibrinsäure/kg wurden die Muskeln 15 Minuten nach Beendigung der Clofibrinsäureinjektion mit einer Reizserie von 1/s und 3o Min. nach Beendigung der Injektion mit 4/s stimuliert. Weiter wurden tetanische Reize (Frequenz 8o Hz) von 1oo ms; 2oo ms; 3oo ms; 4oo ms; 7oo ms und 1,2 - 2 s gesetzt. Nach jedem tetanischem Reiz wurde sukzessive im Abstand von jeweils 1 - 2 s der gleiche Reiz (mit derselben Frequenz und Zeitdauer des Ausgangsreizes) drei- bis viermal nachgesetzt, um das "warm-up-Phänomen" zu studieren. Danach wurde - wie auch nach Beendigung einer Reizserie von 1/s oder 4/s - eine Muskelruhe von 15 Minuten eingehalten.
Bei den übrigen Versuchen mit den höheren Clofibrinsäurekonzentrationen, sowie der Versuchsserie mit den älteren Tieren (22o - 23o g, Alter zwölf Wochen) wurde in der gleichen Weise verfahren. Einen genauen Überblick über die verschiedenen Versuche gibt Tabelle 1.

Tabelle 1

Versuche mit Clofibrinsäure, Wistar-Ratten (Gewicht: 1oo - 145 g)

Bei Dosierung von: Applikation	4oo mg/kg i.v.	6oo mg/kg i.v.	75o mg/kg i.v.	1ooo mg/kg i.v.
Untersuchte Muskeln	"M.triceps s." M. EDL	"M.triceps s." M. EDL	"M.triceps s." M. EDL	"M.triceps M. EDL
Reizung mit 1/s (Z.nach Clofib.)	5 Versuche 1/4 Stunde	7 Versuche 1/4 Stunde	7 Versuche 5 - 15 Min.	12 Versuch 1/4 Stund
Reizung mit 4/s (Z.nach Clofibr.)	14 Versuche 1/2 Stunde	7 Versuche 1/2 Stunde	7 Versuche 1/2 Stunde	12 Versuch 1/2 Stund
Reizung mit Tetanus 8o Hz über 1oo ms Dauer (Z.nach Clofibr.)	16 Versuche 3/4 Stunde	6 Versuche 3/4 Stunde	6 Versuche 3/4 Stunde	12 Versuch 3/4 Stund
Reizung mit Tetanus 8o Hz über 2oo ms Dauer (Z. nach Clofibr.)	7 Versuche 6o - 9o Min.	O Versuche	O Versuche	6 Versuche 3/4 Stund
Reizung mit Tetanus 8o Hz über 3oo ms Dauer (Z. nach Clofibr.)	8 Versuche 1 Stunde	O Versuche	O Versuche	O Versuche
Reizung mit Tetanus 8o Hz über 4oo ms Dauer (Z.nach Clofibr.)	8 Versuche 6o - 9o Min.	O Versuche	O Versuche	O Versuche
Reizung mit Tetanus 8o Hz über 7oo ms Dauer (Z.nach Clofibr.)	7 Versuche 9o - 1o5 Min.	O Versuche	O Versuche	O Versuche
Reizung mit Tetanus 8o Hz über 1 - 2 sec. Dauer (Z. nach Clofibr.)	O Versuche	7 Versuche 1 Stunde	7 Versuche 1 1/2 Stunde	9 Versuch 1 1/2 Stu

Versuche mit Clofibrinsäure, Wistar-Ratten (Gewicht 22o - 23o g

Dosis Applikation	Reizung mit 4/s (Z.nach Clofibr.)	Reizung mit Tetanus 8o Hz über 1oo ms Dauer (Z.nach Clofibr.)	Reizung mit Tetanus 8o Hz über 2oo ms Dauer (Z.nach Clofibr.)
4oomg/kg i.v.	6 Versuche (3o Min.)	6 Versuche (45 Min.)	6 Versuche (6o Min.)

1) Z. nach Clofibrat bedeutet: Zeit, die nach Beendigung der Clofibrat injektion bis zum Beginn des Versuches verstrichen ist.

1.6. Versuche mit 2o, 25-Diazacholesterin

5o weiblichen Wistar-Ratten (Gewicht 5o - 1oo g) wurden über 5o Tage täglich 5o mg 2o, 25-DAC über Schlundsonde oral zugeführt. Anschließend wurden die Muskelreaktionen in der gleichen Weise wie bei den Clofibrinsäureversuchen untersucht.

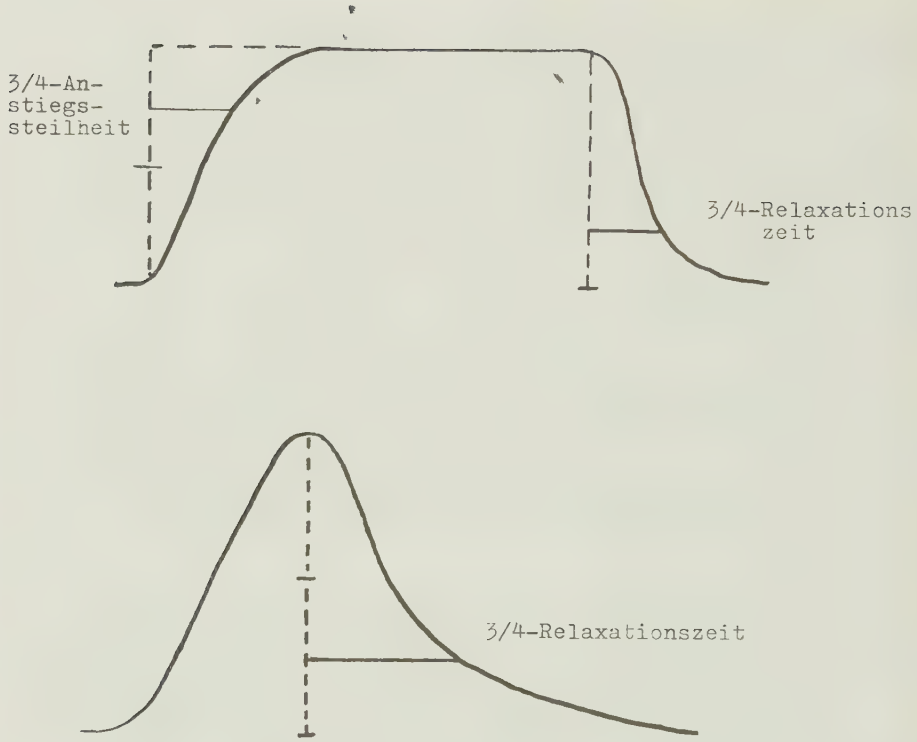
2. Auswertung

Isometrische Kontraktionskraft:
Die Kraftaufnehmer wurden vor den Versuchen mittels verschiedener Gewichte geeicht. Hierdurch konnte die isometrische Kontraktionskraft der tetanischen- und der Einzelkontraktionen anhand der Original-Kurven bestimmt werden. Als Kraftdimension wurde 1 Newton verwendet ($1\ N = 9{,}81\ \frac{kg \times m}{s^2}$).

Relaxationszeit:
Die Relaxationszeiten der Einzelreize wie der Tetanusreize, sowohl der unbehandelten Tiere als Kontrolle als auch der myotonen Muskeln, wurden ermittelt und miteinander verglichen. Als Relaxationszeit wurde die Zeit vom Beginn der Erschlaffung bis zur 75 %igen Erschlaffung (Z 3/4 R) ausgemessen.(Schema 1)

Anstiegssteilheit
Bei den Tetanusreizen wurde als 75 %ige Anstiegssteilheit die Zeit ausgemessen, die bis zum Erreichen von 75 % der maximalen tetanischen Kraft verstrich (Z 3/4 A). (Schema 1)

Von allen Meßwerten wurde jeweils der Mittelwert und der mittlere Fehler des Mittelwertes ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) berechnet.



Schema 1
Oben: Ausmessung beim Tetanusreiz
Unten: Ausmessung beim Einzelreiz

III. Versuchsergebnisse

a) Myotonie nach Clofibrinsäure

1.1. Myotonie nach Serienreizung

Bei unbehandelten jungen Tieren (Alter 5 - 7 Wochen, Gewicht 1o5 - 14o g) betrug die 3/4 Relaxationszeit (Z 3/4 R) der Einzelkontraktion bei Serienreizung im Mittel beim "M. triceps surae" 2o $\pm$ o,5 ms, und beim M. extensor digitorum longus 17,6 $\pm$ o,6 ms. Die isometrische Kontraktionskraft der Einzelkontraktion des "M.triceps surae" betrug bei diesen Tieren im unbehandelten Zustand im Mittel 3,6 $\pm$ o,25 N, die des M. EDL o,27 $\pm$ o,1 N. Dabei nahm die Kraft bei Serienreizung unbehandelter Tiere vom 1. bis zum 3o. Reiz im Durchschnitt um 23 % beim "M. triceps surae" und um 14 % beim M. EDL zu,was durch das "staircase Phänomen" zu erklären ist. Abbildung 1 zeigt eine typische synchrone Aufzeichnung des Mechanogramms vom "M. triceps surae" mit gleichzeitiger elektromyographischer Registrierung des Summenpotentials des "M. triceps surae". Abbildung 2 verdeutlicht das "staircase Phänomen" am Beispiel des "M. triceps surae".

Eine 1/4 Stunde nach intravenöser Verabreichung von Clofibrinsäure wurden die Muskeln mit der Frequenz 1/s, nach einer 1/2 Stunde mit der Frequenz 4/s gereizt. Im Verlauf der Serienreizung setzte bei fast allen untersuchten Tieren als Ausdruck der Myotonie eine reversible Erschlaffungsbehinderung in beiden Muskeln ein, wie Abbildung 3 exemplarisch zeigt. Dabei waren die Ergebnisse unterschiedlich, sowohl in Abhängigkeit von der Reizfrequenz als auch von der Höhe der Clofibrinsäuredosierung. Weiterhin unterschied sich das Verhalten beider untersuchten Muskeln sowohl innerhalb des Verlaufes einer Reizserie, wie auch in der Reaktion auf die Erhöhung der Clofibrinsäuredosierung von 4oo mg/kg über 6oo mg/kg, 75o mg/kg auf 1ooo mg/kg.

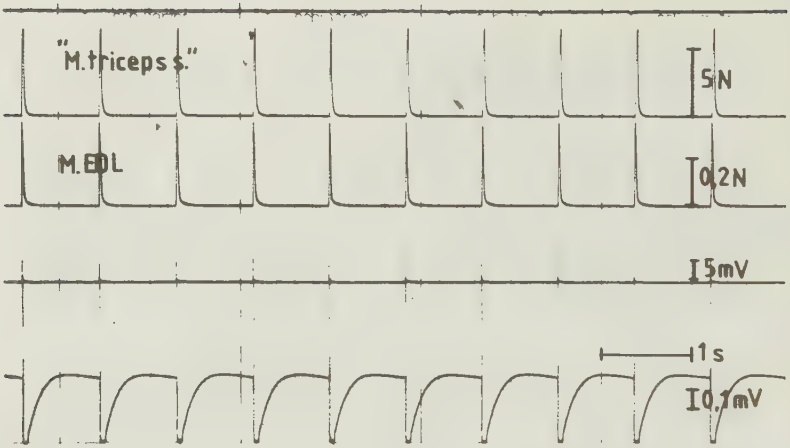


Abb. 1

Isometrische Einzelkontraktionen des M. EDL und des "M. triceps surae" bei synchroner Registrierung des Mechanogramms-Serienreizung 1/s bei einem unbehandeltem Tier.Weiter Registrierung des EMG vom "M.triceps surae" (Verstärkung: 3 mV/Div und o,1 mV/Div).

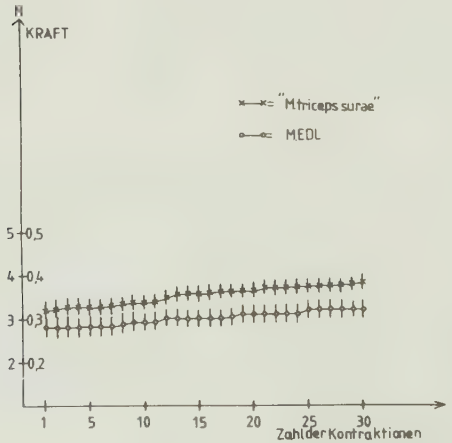


Abb. 2
"Staircase Phänomen": Anstieg der Kontraktionskraft von M. EDL und "M. triceps surae" bei Serienreizung unbehandelter Tiere. (Mittelwerte aus 6 Versuchen gemittelt). Auf der Ordinate links Kraftwerte in Newton für den "M. triceps surae", rechts: Kraftwerte für den M. EDL.

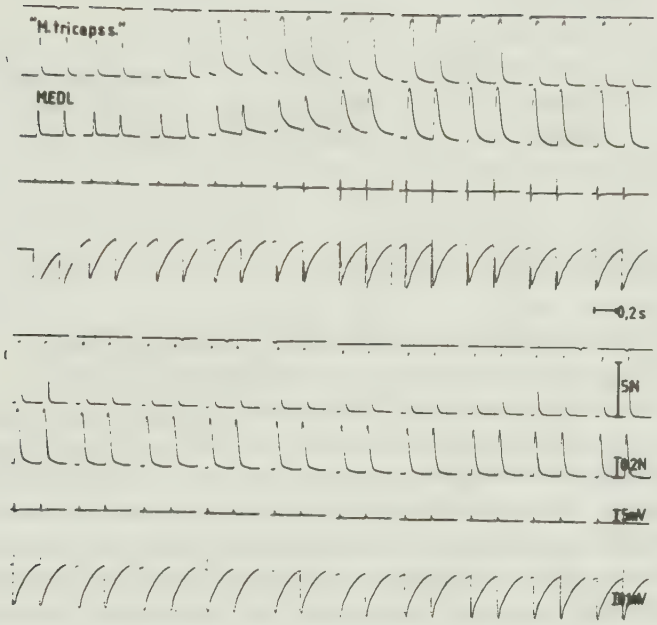


Abb. 3
Isometrische Einzelkontraktionen des "M. triceps surae" und des M. EDL bei Serienreizung mit 4/s 1/2 Stunde nach Beendigung der Clofibrinsäureinfusion von 4oo mg/kg. Der Übersicht halber sind hier nur die 1. und 2., 5. und 6., 9.und 1o. usw. Kontraktion dargestellt. Synchrone Ableitung des Mechanogramms von M. EDL und M. triceps surae" Weiter Registrierung des EMG vom " M. triceps surae" (Verstärkung 3 mV/Div und o,1 mV/Div).

1.2. Erhöhung der Clofibrinsäuredosierung und Wirkung auf den M. EDL

Die Erhöhung der Clofibrinsäuredosierung scheint vor allem selektiv den M. EDL zu schädigen. Nach Infusion höherer Dosen von Clofibrinsäure (ab 6oo mg/kg) war bei vielen Tieren im Verlauf des Versuches beim M. EDL keine mechanische Kontraktion mehr zu registrieren, obwohl vorher die Testreizung am unbehandelten Tier normale isometrische Kraftentwicklung gezeigt hatte.
Zeigte sich schon bei der Kontrollreizung eine Schädigung des M. EDL oder "M. triceps surae", wurde der Versuch abgebrochen. Beim "M. triceps surae" konnte in keinem Fall ein Verschwinden der Kontraktionskraft nachgewiesen werden. Es standen nur zwei EMG Verstärker zur Verfügung. Beim "M. triceps surae" wurde sowohl mit niedriger Verstärkung (3 mV/div) das Summenpotential , als auch mit hoher Verstärkung (o,1 mV/div) myotone Nachpotentiale abgeleitet. Außerdem wurde beim M. EDL das EMG in einigen Versuchen mit der hohen Verstärkung abgeleitet. Aus diesen Gründen konnte nicht geklärt werden, ob die Behinderung der Kraftentfaltung des M. EDL auf einer Beeinträchtigung des kontraktilen Apparates oder der elektrischen Vorgänge an der Muskelmembran zurückzuführen ist. Im einzelnen ergab sich bei den verschiedenen Dosierungen folgendes Bild: Bei 4oo mg/kg Clofibrinsäure wurde in keinem einzigen Fall von 16 Versuchen ein Verschwinden der isometrischen Kontraktionskraft des M. EDL nach der Clofibrinsäureinfusion beobachtet. Die myotone Reaktion war hier allerdings im Vergleich zu höheren Dosierungen schwächer. Erst bei Serienreizung mit 4/s zeigte sich bei allen Versuchen eine deutliche Relaxationsverzögerung in beiden untersuchten Muskeln. Bei Reizung mit 1/s war eine deutliche myotone Relaxationsverzögerung nur in 5 von 16 Versuchen zu sehen.
Bei 6oo mg Clofibrinsäure/kg war 15 - 3o Minuten nach Ende

der Clofibrinsäureinfusion bei 4 von 7 Versuchen keine isometrische Kraftentwicklung des M. EDL mehr festzustellen. Nach 750 mg Clofibrinsäure/kg waren bei 5 von 7 Tieren keine isometrischen Kontraktionen des M. EDL mehr nachzuweisen, bei 1000 mg Clofibrinsäure/kg gar in 9 von 12 Fällen nicht mehr. Wie später gezeigt wird, führte die Clofibrinsäure im Mittel zu einer deutlichen Kraftminderung beim "M. triceps surae" und beim M. EDL - beim "M. triceps surae" aber in keinem Fall zu einem völligen Nachlassen der isometrischen Kontraktionskraft.

1.3.1. Versuche mit 400 mg Clofibrinsäure/kg Rattengewicht und Reizung mit 4/s

1.3.1.1. Relaxationsverlangsamung

Im Verlauf der Serienreizung mit 4/s zeigte sich in 14 Versuchen, bei beiden untersuchten Muskeln eine deutliche reversible Erschlaffungsbehinderung, die aber beim M. EDL deutlich stärker als beim "M. triceps surae" ausgeprägt war und auch später ihr Maximum erreichte. Die maximale Relaxationsverzögerung beim "M. triceps surae" wurde nach durchschnittlich 15 Kontraktionen erreicht. Die Zeit bis zur 3/4 Relaxation (Z 3/4 R) dieser maximal verlangsamten Erschlaffung betrug 62 $\pm$ 11 ms im Durchschnitt. Beim M.EDL wurde die maximale Relaxationsverzögerung erst nach durchschnittlich 23 Kontraktionen erreicht und ihre Z 3/4 R lag mit durchschnittlich 72 $\pm$ 17 ms über dem entsprechenden Wert des "M. triceps surae". Abbildung 4 zeigt die durchschnittlichen Z 3/4 R von "M. triceps surae" und M. EDL in Abhängigkeit von den Muskelkontraktionen und verdeutlicht, daß in der "warm-up" Entwicklung, in der sich die myotone Störung der Relaxation zurückbildet, die durchschnittliche Z 3/4 R des M. EDL stets größer ist, als die

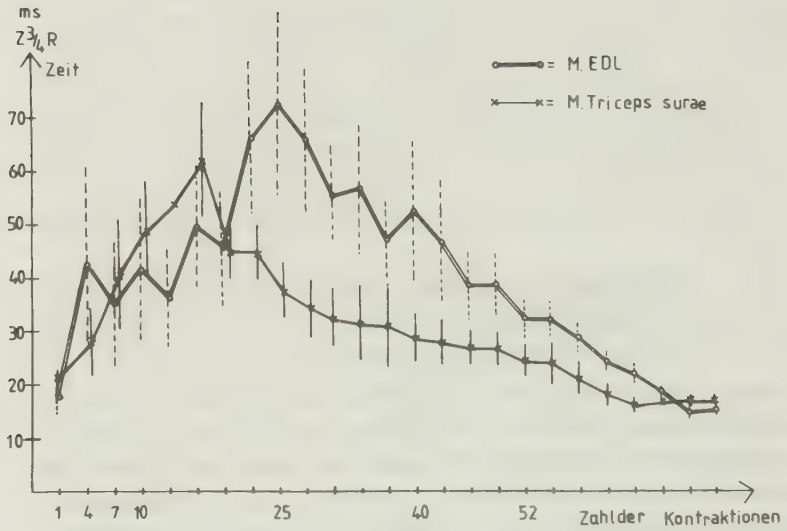


Abb. 4
Durchschnittliche 3/4 Relaxationszeiten der isometrischen Einzelkontraktionen der Serienreizung 4/s beim M. EDL und "M. triceps surae" im Vergleich 1/2 Stunde nach 4oo mg Clofibrinsäureinfusion. (Mittelwerte aus 14 Versuchen)

Z 3/4 R des "M. triceps surae". (Da die anfänglichen Z 3/4 R beider Muskeln fast gleich groß sind, lassen sie sich gut direkt miteinander vergleichen)
Nach etwa 7o Kontraktionen war die Erschlaffung beider Muskeln wieder im Bereich der unbehandelten Kontrolle. Auffallend ist, daß die Streuung der Versuchsergebnisse mit zunehmendem Grad der Erschlaffungsstörung zunimmt und mit eintretendem "warm-up" Effekt wieder abnimmt. Insgesamt streuen die Versuchsergebnisse beim M.EDL stärker als beim "M. triceps surae".

1.3.1.2. Verlauf der isometrischen Kraftentwicklung bei Serienreizung mit 4/s

Den Verlauf der Kraftentwicklung beider untersuchter Muskeln derselben Versuchsreihe zeigt Abbildung 5. Die durchschnittliche Kraft der 1. Kontraktion war hierbei eine halbe Stunde nach Beendigung der Clofibrinsäureinfusion im Vergleich zu den durchschnittlichen Werten der unbehandelten Tiere geringer. Sie betrug beim "M. triceps surae" 2,7 $\pm$ o,15 N (unbehandelt: 3,6 $\pm$ o,25 N), beim M. EDL o,24 $\pm$ o,1 N (unbehandelt: o,27 $\pm$ o,o1 N). Die maximal erreichte Kraft einer Einzelkontraktion lag beim "M. triceps surae" im Durchschnitt bei 7,1 $\pm$ o,6 N und war damit um 97 % größer als die Ausgangskraft vor Clofibrinsäuregabe. Die größte Einzelkontraktion des M. EDL erreichte durchschnittlich eine Kraft von o,5 $\pm$ o,o6 N und lag damit nur 86 % über dem Kontrollwert. Bei den letzten Zuckungen der Reizserie mit schon wieder normaler Erschlaffungsdauer war die isometrische Kontraktionskraft mit 4,5 $\pm$ o,4 N beim "M. triceps surae" noch 25 %, beim M. EDL mit o,35 $\pm$ o,o4 N 24 % größer als die Kontrollwerte. Die relative Kraftzunahme von der ersten bis

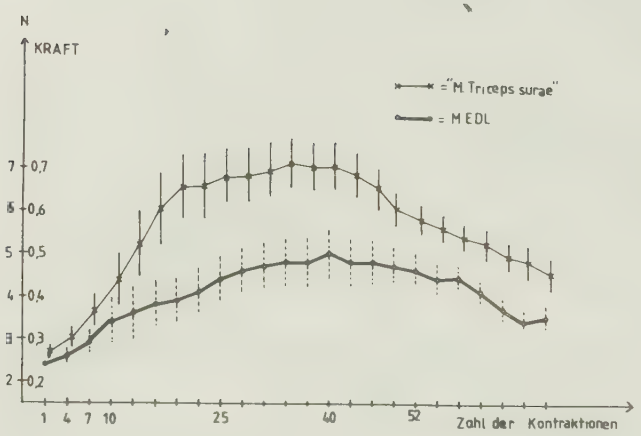


Abb. 5
Durschnittliche (aus 14 Versuchen gemittelte) isometrische Kontraktionskraft der Einzelkontraktion (bei Serienreizung mit 4/s 1/2 Stunde nach 4oo mg Clofibrinsäureinfusion) von "M. triceps surae" und M. EDL im Vergleich. Auf der Ordinate links: Kraftwerte in Newton für den "M. triceps surae", rechts Kraftwerte in Newton für den M. EDL.

zu der Kontraktion mit der maximalen Kraftentwicklung war beim "M. triceps surae" um 55 % größer als beim M. EDL.

1.3.2. Versuche mit 4oo mg Clofibrinsäure und Reizung mit 1/s

Eine graphische Darstellung des Verlaufs der Erschlaffungsbehinderung bei jedem einzelnen Versuch zeigt die Abbildung 6 im Vergleich von "M. triceps surae" und M. EDL. Hieraus ist zu entnehmen, daß bei beiden Muskeln, ähnlich wie bei der Versuchsserie mit 4/s eine reversible Erschlaffungsbehinderung einsetzt. Das zeitliche Auftreten der maximalen Erschlaffungsbehinderung variiert aber beim M. EDL von Versuch zu Versuch erheblich stärker als beim "M. triceps surae". Auffällig ist, daß innerhalb eines Versuchs das Maximum der Relaxationsverlangsamung beim M. EDL später oder höchstens gleichzeitig wie das des "M. triceps surae" auftritt. Dies entspricht dem Befund bei der Reizung mit 4/s.
Abb. 7 zeigt die Mittelwerte der isometrischen Kraftentwicklung dieser 5 Versuche mit der Reizung 1/s im Vergleich vom M.EDL und "M. triceps surae". Es ergibt sich ein der Versuchsserie mit 4/s-Reizung ähnliches Bild.

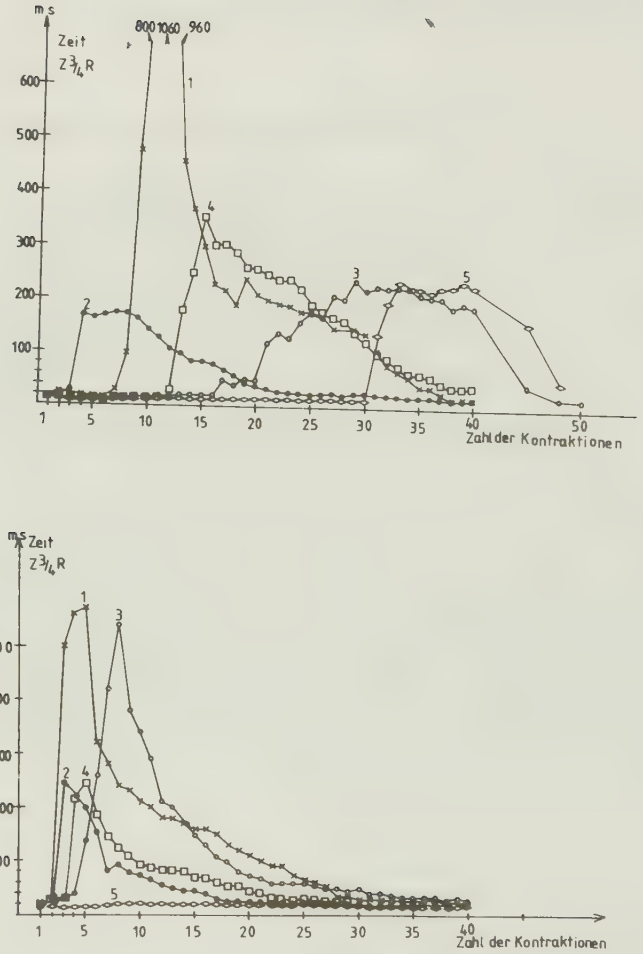


Abb. 6
Verlauf der Z 3/4 R bei 5 einzelnen Versuchen bei der Serienreizung mit 1/s 1/4 Stunde nach Beendigung der Clofibrinsäureinfusion von 4oo mg/kg. Oben: Darstellung für den M. EDL, unten: Darstellung für den "M. triceps surae". Gleiche Symbole und gleiche Zahlen entsprechen in beiden Abbildungen jeweils dem gleichen Versuch.

1.4. Versuche mit 6oo mg Clofibrinsäure und Reizung mit 1/s

Da eine 1/4 Stunde nach Ende der Clofibrinsäureinfusion in 2 von 7 Versuchen und nach weiteren 15 Minuten in weiteren 2 Fällen der M. EDL keine meßbare mechanische Kontraktion mehr zeigte, mußte ein Vergleich der Reaktionen beider Muskeln bei dieser Konzentraktion unterbleiben. Der "M. triceps surae" zeigte in allen Fällen eine deutliche myotone Relaxationsverzögerung.

1.5. Versuche mit 75o mg Clofibrinsäure und Reizung mit 1/s

1.5.1. Relaxationsverlangsamung

Aus den Versuchen sowohl mit 6oo mg Clofibrinsäure/kg, als auch mit 1ooo mg Clofibrinsäure/kg ging hervor, daß die Beeinträchtigung der mechanischen Kontraktionsfähigkeit des M.EDL in den meisten Fällen innerhalb der ersten viertel Stunde nach der Clofibrinsäureinfusion erfolgte. Deshalb wurden 3 Versuche schon 5 Minuten, weitere 4 Versuche 1o - 15 Minuten nach Beendigung der Clofibrinsäureinfusion durchgeführt. Abbildung 7 a) zeigt eine graphische Darstellung der Erschlaffungsbehinderung von "M.triceps surae" und M. EDL im Vergleich für jeden einzelnen Versuch im Verlauf der Serienreizung 5 Minuten nach Beendigung der Clofibrinsäureinfusion. Bei beiden Muskeln ist das Auftreten der myotonen Erschlaffungsbehinderung und das Einsetzen des "warm-up" zu beobachten. Beim M. EDL scheint so kurze Zeit nach Beendigung der Clofibrinsäureinfusion die Relaxationsverlangsamung eher und stärker als beim "M. triceps surae" einzusetzen. Beim letzteren nimmt im Verlauf die Z 3/4 R nicht so hohe Werte an wie beim M. EDL, bleibt dafür aber über längere Zeit auf einem höheren Niveau.

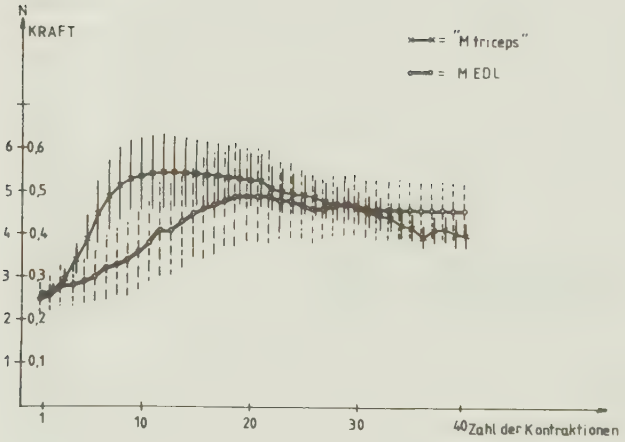


Abb. 7
Durchschnittliche (aus 5 Versuchen gemittelte) isometrische Kontraktionskraft von "M. triceps surae" und M. EDL im Vergleich bei Serienreizung 1/s 1/4 Stunde nach Beendigung der Clofibrinsäureinfusion von 5oo mg/kg. Auf der Ordinate links: Kraftwerte in Newton für den "M. triceps surae", auf der Ordinate rechts: Kraftwerte in Newton für den M. EDL.

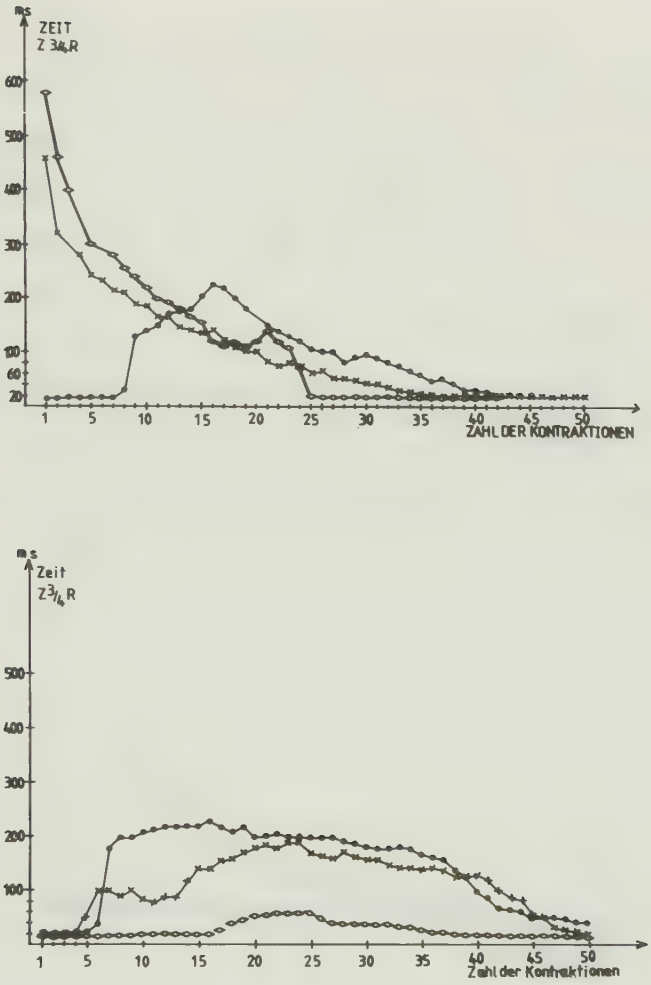


Abb. 7a)
3/4 Relaxationszeiten von 3 Versuchen bei Serienreizung mit 1/s 5 Minuten nach Beendigung der 75o mg/kg Clofibrinsäureinfusion - oben: Darstellung für den M. EDL, unten: Darstellung für den "M. triceps surae. In beiden Abbildungen entspricht das gleiche Symbol dem selben Versuch.

Abbildung 7 b) zeigt die 4 Versuche 1o - 15 Minuten nach Clofibrinsäuregabe für "M. triceps surae" und M. EDL imVergleich. Hier fällt vor allem die Variation der Versuchsergebnisse von Versuch zu Versuch beim M. EDL auf, was Stärke und zeitliches Auftreten der Relaxationsverlangsamung angeht. Diese Variation zeigt sich beim M. EDL deutlicher als beim "M. triceps surae". Es ist nicht auszuschließen,daß diese Variation der Ergebnisse auf eine zusätzliche toxische Schädigung der Muskeln einzelner Versuchstiere zurückzuführen ist. So mag vielleicht die Erschlaffungsverzögerung mit längerer Einwirkungsdauer der Clofibrinsäure auf den Organismus zunehmen - eine gleichzeitige zusätzliche Schädigung des kontraktiven Apparates bei besonders empfindlichen Tieren diese Erschlaffungsbehinderung vor allem beim M. EDL gar nicht mehr voll zum Ausdruck kommen lassen.

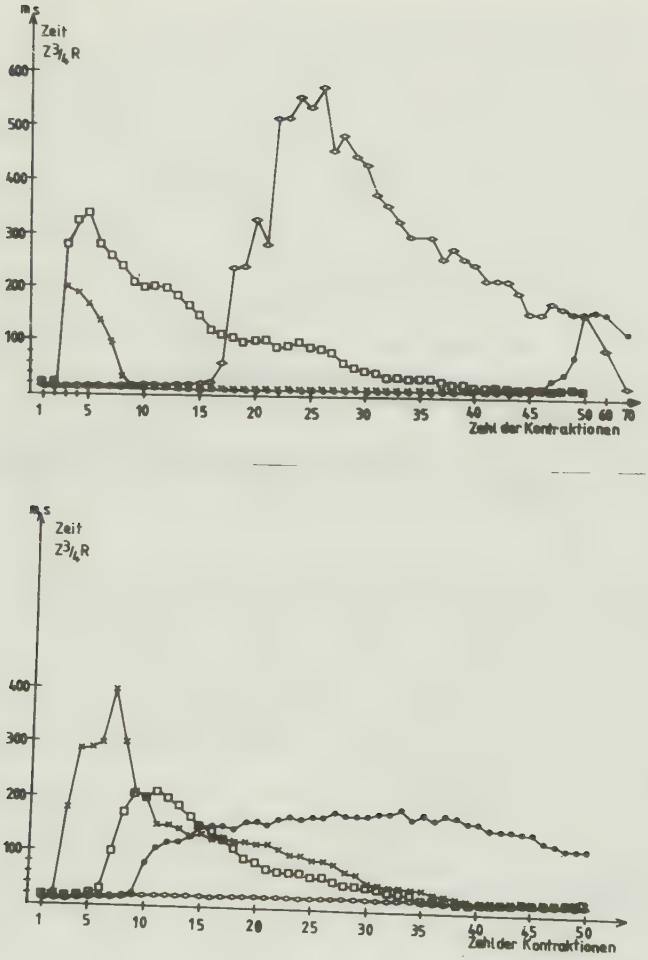


Abb. 7 b)
3/4 Relaxationszeiten von 4 Versuchen bei Serienreizung mit 1/s 1o - 15 Minuten nach Beendigung der 75o mg/kg Clofibrinsäureinfusion - oben: Darstellung für den M. EDL, unten: Darstellung für den "M. triceps surae". Für einen Versuch wurde in beiden Abbildungen jeweils das gleiche Symbol verwendet.

1.5.2. Isometrische Kontraktionskraft

Bei Aufzeichnungen der isometrischen Kontraktionskraft zeigten sich keine so große Streuungen der Ergebnisse, so daß eine Darstellung von Mittelwerten erfolgen konnte. Beim "M. triceps surae" zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bei der Versuchsserie mit 4oo mg Clofibrinsäure/kg. Von anfänglich 2,9 $\pm$ o,25 N steigerte sich die Kontraktionskraft der Einzelkontraktion auf 4,8 $\pm$ 1 N (33 % Zunahme gegenüber dem Kontrollwert der unbehandelten Tiere) und blieb nach etwa 7o Kontraktionen, als die Relaxationszeiten schon wieder denen der unbehandelten Tiere entsprachen mit 3,9 $\pm$ o,34 N noch über dem Kontrollwert. Beim M. EDL hingegen, wie Abbildung 8 zeigt, war keine eindeutige Kraftzunahme zu beobachten - ganz im Gegenteil zu der Versuchsserie mit 4oo mg Clofibrinsäure/kg.

Von anfänglich o,26 $\pm$ o,o4 N im Mittel nahm hier die Kraft auf nur o,31 $\pm$ o,o4 N zu, was im Rahmen des anfänglich beschriebenen "stair case" -Phänomens blieb . Dieser fehlende Anstieg der Kontraktionskraft beim M. EDL deutet ebenfalls auf eine toxische Schädigung des kontraktilen Apparates dieses Muskels und seine besondere Empfindlichkeit hin.

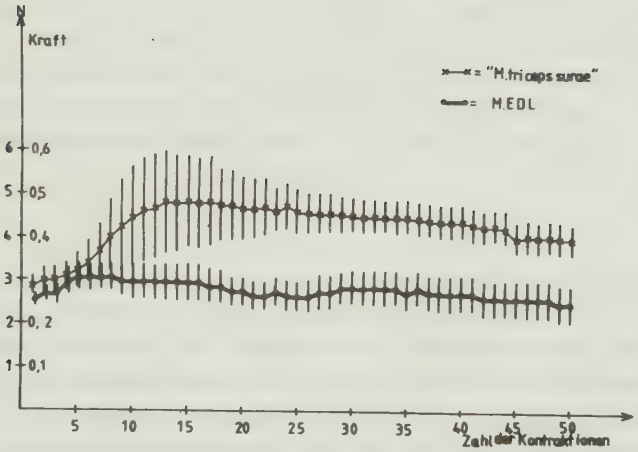


Abb. 8
Durchschnittliche (aus 7 Versuchen gemittelte) isometrischeKontraktionskraft von "M. triceps surae" und M. EDL im Vergleich bei Serienreizung mit 1/s 1/4 Stunde nach Beendigung der Clofibrinsäureinfusion von 4oo mg/kg. Auf der Ordinate links : Kraftwerte in Newton für den "M. triceps surae", auf der Ordinate rechts: Kraftwerte in Newton für den M. EDL.

1.6. Versuche mit 1ooo mg Clofibrinsäure/kg und Serienreizung

Bei dieser Dosierung ergab sich analog zu den Serienreizungen bei 6oo und 75o mg Clofibrinsäure/kg eine Aufhebung der mechanischen Kontraktion des M. EDL etwa eine 1/4 bis eine 1/2 Stunde nach Clofibrinsäureinfusion in 9 von 12 Versuchen. Der "M. triceps surae" reagierte mit starker reversibler myotoner Erschlaffungsstörung und einem Anstieg der maximalen isometrischen Kontraktionskraft.

2. Tetanische Reizungen

Wie in der Methodik beschrieben, wurden die Reaktionen beider zu untersuchenden Muskeln auch an Tetanusreizen der Frequenz 8o/s gemessen. Die Tetanusreizungen wurden bei allen Versuchen wegen der größeren Belastung der Muskeln erst nach den Einzelreizserien durchgeführt. Der erste Tetanusreiz eines jeden Versuches wurde frühestens eine halbe bis dreiviertel Stunde nach Beendigung der Clofibrinsäureinfusion gesetzt. Dadurch und wegen der oben beschriebenen Wirkung der Clofibrinsäure in höheren Dosen auf die mechanische Kontraktionsfähigkeit des M. EDL war ein Vergleich des mechanografischen Verhaltens beider Muskeln bei diesen Dosierungen nicht möglich. Deshalb rükken im folgenden die Versuche mit 4oo mg Clofibrinsäure/kg in den Mittelpunkt.

2.1. Relaxationsverlangsamung

Die Zeit bis zur 3/4 Relaxation betrug vor Gabe der Clofibrinsäure (Kontrolle) unabhängig von der Reizdauer beim "M. triceps surae" im Mittel 3o $\pm$ o,9 ms und beim M. EDL

23 ± o,7 ms. Nach Gabe von 4oo mg Clofibrinsäure/kg konnte bei beiden Muskeln eine von der Reizdauer abhängige Relaxationsverlangsamung festgestellt werden, die bei einer Tetanusdauer von o,1 s jeweils am ausgeprägtesten war. Längere Reizungen führten bei beiden Muskeln zur "warm-up" Entwicklung, einer Rückbildung der Erschlaffungsstörung. So nahm bei beiden Muskeln die durchschnittliche Z3/4 R bei ansteigenden Reizdauern von o,1; o,2; o,3 s von 242 ± 49 ms, über 182 ± 8o ms auf 6o ± 2o ms beim "M. triceps surae" und 44o ± 96 ms über 294 ± 112 ms auf 13o ± 5o ms beim M. EDL ab. Bei o,7 s Tetanusdauer lag die Z 3/4 R beim "M. triceps surae " mit 33 ± 5 ms im Bereich der Kontrollgruppe, beim M. EDLmit 37± 11 ms leicht oberhalb der Kontrollwerte.

Die Werte für den o,4 s Tetanus scheinen hier mit einer durchschnittlichen Z 3/4 R von 139 ± 35 ms für den "M. triceps surae" und 321 ± 112 ms für den M. EDL herauszufallen.Nachträglich ergab sich aber, daß die Gruppe der Versuchstiere bei denen mit o,4 s Tetanus gereizt wurde, im Durchschnitt etwas jünger als die restlichen Versuchstiere war, was, wie später gezeigt wird, eine Erklärung für diese Werte sein könnte.

Ebenso wie durch längere Reizdauer konnte der "warm-up" Zustand durch rasche Wiederholungen der tetanischen Reize ohne längere dazwischenliegende Muskelruhe erreicht werden. Im kurzen zeitlichen Abstand (2 - 4 s) wurde der Tetanus nach dem ersten Reiz wiederholt. In den folgenden Darstellungen wird jeweils der dritte dem ersten Reiz nachgesetzte Tetanus gezeigt. In Abbildung 9 sieht man die durchschnittliche Z 3/4 R aus 16 Versuchen gemittelt von "M. triceps surae" und M. EDL beim Tetanus von o,1 s Dauer, 3/4 Stunde nach Beendigung der Clofi-

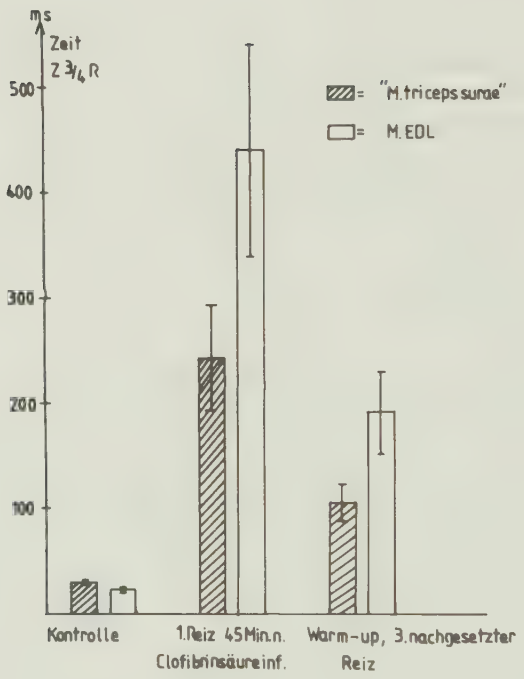


Abb. 9
Durchschnittliche (aus 16 Versuchen gemittelte) 3/4 Relaxationszeit der tetanischen Kontraktion von o,1 s Dauer des M. EDL und "M. triceps surae" im Vergleich nach 4oo mg/kg Clofibrinsäureinfusion.

brinsäureinfusion von 4oo mg/kg im Vergleich. Weiterhin sind die Z 3/4 R beider Muskeln im beginnenden "warm-up" (dritter nachgesetzter Tetanusreiz), sowie diejenigen der Kontrollgruppe gezeigt. Aus dieser Abbildung geht klar hervor, daß der M. EDL mit einer durchschnittlichen Z 3/4 R von 441 $\pm$ 96 ms eine stärkere Erschlaffungsbehinderung aufweist als der "M. triceps surae" mit 242 $\pm$ 49 ms.Das gleiche zeigt sich im beginnenden "warm-up" Stadium : auch hier weist der M. EDL mit 191 $\pm$ 38 ms immer noch eine grössere durchschnittliche Relaxationsstörung als der "M. triceps surae" mit 1o6 $\pm$ 18 ms auf.
Dasselbe Ergebnis erhielt man bei einer Versuchsserie mit der Tetanusdauer von o,2 s. Abbildung 1o zeigt die durchschnittlichen Werte aus 7 Versuchen, bei denen der o,2 s Tetanusreiz 1 - 1 1/2 Stunden nach Beendigung der Clofibrinsäureinfusion gesetzt wurde.
Mit 295 $\pm$ 112 ms wies auch hier der M. EDL gegenüber dem "M.triceps surae" mit 182 $\pm$ 8o ms die größere mittlere Erschlaffungsbehinderung auf. Ebenfalls war auch hier im beginnenden "warm-up" die Relaxationsverzögerung beim M. EDL mit 94 $\pm$ 32 ms größer als beim"M.triceps surae", dessen mittlere Z 3/4 R mit 36 $\pm$ 9,5 ms schon wieder im Bereich der Kontrollgruppe lag. Auch hier streuen die Ergebnisse wie bei den Versuchen mit Einzelreizserien stärker beim M. EDL.Eine Übersicht über die Ergebnisse bei Tetanusreizungen nach 6oo, 75o und 1ooo mg Clofibrin/kg gibt Tabelle 2. Hieraus geht hervor, daß der "M. triceps surae" bei Steigerung der Dosis von 4oo mg (durchschnittliche Z 3/4 R 242 $\pm$ 49 ms) auf 6oo mg Clofibrinsäure/kg mit einer mittleren Z 3/4 R von 618 $\pm$ 26o ms bei einem Tetanusreiz von o,1 s deutlich myotoner reagiert. Die weitere Steigerung der Dosis auf 75o mg (Z 3/4 R: 5o7 $\pm$ 84 ms) und 1ooo mg Clofibrinsäure/kg (Z 3/4 R

528 ± 62 ms) ergab jedoch keine weitere Zunahme der myotonen Erschlaffungsbehinderung. Ein Vergleich mit dem M. EDL war wegen zu geringer Fallzahl von Versuchen mit noch erhaltener Kontraktionskraft des M. EDL nicht möglich.

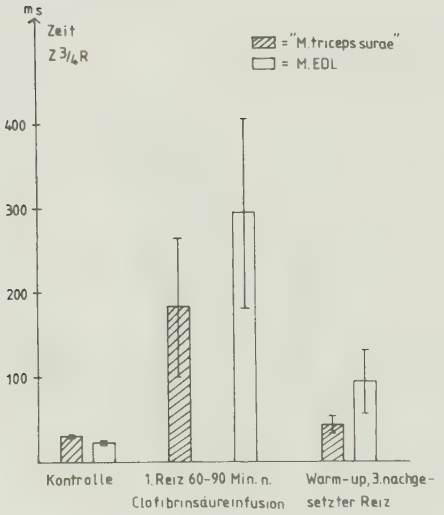


Abb. 1o
Durchschnittliche (aus 7 Versuchen gemittelte) 3/4 Relaxationszeit der tetanischen Kontraktion von o,2 s Dauer des M. EDL und des "M. triceps surae" im Vergleich nach 4oo mg/kg Clofibrinsäureinfusion.

2.2. Verlangsamung der Anstiegssteilheit

Die 3/4 Anstiegssteilheit des Tetanus betrug vor Clofibrinsäuregabe im Mittel beim "M. triceps surae" 48 $\pm$ 1,8 ms, beim M. EDL 38 $\pm$ 1,6 ms. Bei der Dosis von 4co mg Clofibrinsäure/kg war in 1o Versuchen die 75 %ige Anstiegssteilheit des o,1 s Tetanus beim "M. triceps surae" um 2o,8 % auf durchschnittlich 58 $\pm$ 2,7 ms und beim M. EDL um 37 % auf 56 $\pm$ 3,3 ms verlangsamt.

Beim o,2 s Tetanus verlangsamte sich die 75 %ige Anstiegssteilheit um 3o % auf 63 $\pm$ ms beim M. EDL, um 75 % auf 66 $\pm$ 4 ms beim"M. triceps surae" (5 Versuche).

Beim o,3 s Tetanus nahm die Anstiegssteilheit um 43 % auf 69 $\pm$ 5 ms beim M. triceps surae" und um 75 % auf 69 $\pm$ 1o ms beim M. EDL ab. (5 Versuche)
Beim 4oo ms Tetanus betrug nach 4oo mg Clofibrinsäure die Z 3/4 A beim "M. tricepss."78 $\pm$ 7 ms (Anstiegssteilheitsverlangsamung 62,5 %), beim M. EDL 73 $\pm$ 11 ms (Abnahme der Anstiegssteilheit : 92 %). (7 Versuche)

Tabelle 2

6oo mg Clofibrins./kg	75o mg Clofibrins./kg	1ooo mg Clofibrins./kg
o,1s Tetanus,3/4 Std. nach Clofibrinsäure- inf. (7 Versuche) Z 3/4 R "M.triceps' 617 $\pm$ 62 ms | M.EDL 4 von 7 Vers. Ø	o,1s Tetanus,3/4 Std. nach Clofibrinsäure- inf. (7 Versuche) Z 3/4 R "M.triceps 5o7 $\pm$ 84,3 ms | M.EDL 5 von 7 Vers. Ø	o,1s Tetanus, 3/4 Std nach Clofibrinsäure- inf. (5 Versuche) Z 3/4 R "M.triceps" 528 $\pm$ 62 ms | M.EDL 3 von 5 Vers. Ø
Warm-up des o,1s Te- tanus Z 3/4 R "M.triceps" 2o4 $\pm$ 33,4ms | M.EDL 4 von 7 Vers. Ø	Warm-up des o,1s Te- tanus Z 2/4 3 "M.triceps' 145 $\pm$ 26 ms | M.EDL 5 von 7 Vers. Ø	Warm-up des o,1s Te tanus Z 3/4 R "M.triceps" 132 $\pm$ 19 ms | M.EDL 3 von 5 Vers. Ø
2s Tetanus, 1 Std. nach Clofibrinsäure- inf. (7 Versuche) Z 3/4 R "M.triceps" 41 $\pm$ 6,4 ms | M.EDL 4 von 7 Vers. Ø	2s Tetanus, 1 1/2 Std. nach Clofibrinsäure- inf. (7 Versuche) Z 3/4 R "M.triceps' 34 $\pm$ 3,8 ms | M.EDL 5 von 7 Vers. Ø	o,2s Tetanus, 3/4 Std nach Clofibrinsäure- inf. (6 Versuche) Z 3/4 R "M.triceps" 5oo $\pm$ 1o4 ms | M.EDL 4 von 6 Vers. Ø
		Warm-up des o,2 Tetan Z 3/4 R "M.triceps" 114 $\pm$ 3o ms | M.EDL 4 von 6 Vers. Ø
		2s Tetanus, 1 1/2 Std nach Clofibrinsäure- inf. (9 Versuche) Z 3/4 R "M.triceps" 37,8 $\pm$ 5,3 ms | M. EDL 6 von 9 Vers. Ø

Bei Tetanusdauer von o,7 s nahm die Verlangsamung der Anstiegssteilheit des "M. triceps surae" um 64 % auf 79 ±1o ms zu, die des M. EDL um 66,5 % auf 58±11 ms zu. (Hier konnten für den "M.triceps surae" 7 Versuche, für den M. EDL nur 4 Versuche gewertet werden, da bei 3 Versuchen der Anfangsteil der Tetanuskurve des M. EDL verzerrt erschien. Aus diesem Grund erhielt man auch eine relativ niedrige Fallzahl bei den anderen Ausmessungen der Verlangsamung der Anstiegssteilheit.)
Bei beiden Muskeln zeigte sich auch hier das "warm-up" Phänomen, indem bei dem dritten nachgesetzten Reiz die 3/4 Anstiegssteilheit sowohl des "M.triceps surae" als auch des M. EDL in allen Fällen im Bereich der Kontrolle lag. Ausnahme war der M. EDL, der im "warm-up" des o,3s Tetanus mit 5o±16 ms im Mittel über dem Kontrollwert lag.

2.3. Isometrische Kraftentwicklung bei tetanischer Reizung

Die Kraft des o,1s Tetanus des unbehandelten Tieres betrug im Durchschnitt 16±o,7 N beim "M.triceps surae". Nach 4oo mg Clofibrinsäure/kg war die Kontraktionskraft in 1o von 16 Fällen erniedrigt, bei 7 Versuchen blieb sie unverändert. Im Durchschnitt war sie mit 15±o,7 N um 6,3% kleiner als bei unbehandelten Tieren.
Beim M.EDL betrug die Kontraktionskraft des o,1 s Tetanus am unbehandelten Tier im Mittel o,93±o,o5 N. Sie war nach 4oo mg Clofibrinsäure/kg in 14 von 16 Fällen vermindert. Im Durchschnitt war sie dan n mit o,75±o,o5 N um 19,3 % kleiner als die Kraft des unbehandelten M. EDL. Der M. EDL wurde also in seiner Kontraktionsfähigkeit relativ stärker beeinträchtigt als der "M. triceps surae".

Bei den höheren Dosen ergab sich für den "M.triceps surae" eine stärkere Beeinträchtigung der Kontraktionskraft: bei 6oo mg Clofibrinsäure/kg erniedrigte sich die isometrische Kontraktionskraft des o,1 s Tetanus von 13,9 $\pm$ 1,2 N der Kontrolle um 16,5 % auf 11,6 $\pm$ o,8 N, bei 75o mg von 16,1 $\pm$ o,6 N der Kontrolle um 15 % auf 13,7 $\pm$ o,9 und bei 1ooo mg von 15,7 $\pm$ 1 N der Kontrolle um 21 % auf 12,3 $\pm$ o,6 N. Die Anzahl der Versuche war n = 6 - 7.

2.4. Lähmungsphase

Bei der Dosis von 75o mg Clofibrinsäure zeigte der mittels 2 s Tetanus gereizte "M.triceps surae" in allen 7 durchgeführten Versuchen eine vorübergehende Lähmungsphase, wie sie schon Leustenring beschrieben hatte. Das Maximum der Lähmung trat im Mittel bei 831 $\pm$ 56 ms auf und verschob sich bei Wiederholung des Tetanus nach vorne auf durchschnittlich 463 $\pm$ 28 ms nach Beginn der Kontraktion. In einem Fall war die Kontraktionskraft des M. EDL noch erhalten und es ließ sich auch hier nach 9oo ms eine vorübergehende Lähmungsphase nachweisen, die bei Wiederholung des Tetanus schon nach 6oo ms auftrat. Bei 1ooo mg Clofibrinsäure/kg zeigten 2s Tetani des "M.triceps surae" in 6 Fällen ebenfalls vorübergehende Lähmungsphasen. Diese traten hier nach durchschnittlich 1o35 $\pm$ 57 ms auf. In 3 Fällen konnte dieses Phänomen beim noch kontraktionsfähigen M. EDL beobachtet werden.

2.5. Nachkontraktionen

Bei 5 von 8 Versuchen mit o,4 s Tetanusreizen (4oo mg Clofibrinsäure/kg) ließen sich in der Erschlaffungs-

phase des Tetanus Nachkontraktionen beobachten, die beim M. EDL stärker ausgeprägt waren und hier im "warm-up" auch länger persistierten, wie Abbildung 11 an einem Beispiel zeigt.

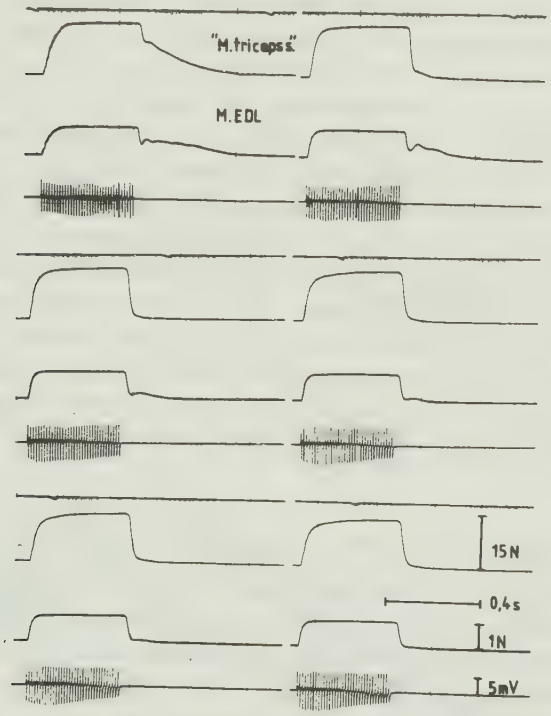


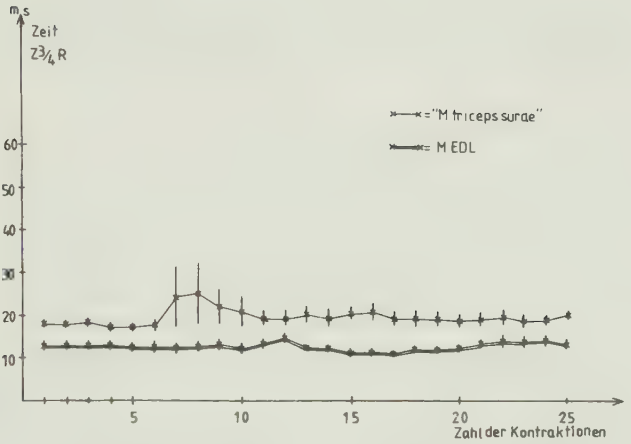
Abb. 11
Beispiel für Nachkontraktion bei o,4s Tetanus nach 4comg/kg Clofibrinsäureinfusion. Links oben ist der 1. Reiz abgebildet(synchrones Mechanogramm vom "M.triceps surae" und M.EDL, weiter Registrierung des EMG vom "M.triceps surae" mit der Verstärkung 3 mV/Div.). Im weiteren wird die Entwicklung des "warm-up" mit in Abständen von 1 - 2 s nachgesetzten Reizen gezeigt.

3. Versuche mit älteren Tieren

Da bei den vorangegangenen Versuchen der Verdacht entstanden war, daß der Grad der experimentellen myotonen Erschlaffungsbehinderung mit zunehmendem Alter und Gewicht der Tiere abnahm, sollte dies im folgenden systematisch untersucht werden. Es wurden 6 Versuche an weiblichen Wistar-Ratten durchgeführt, die ein Gewicht von 22o - 23o g hatten (somit als fast ausgewachsen gelten können) und bei Versuchsbeginn drei Monate alt waren. Sie waren somit 5 - 7 Wochen älter als alle übrigen Versuchstiere. Die Versuche wurden bei einer Dosis von 4oo mg Clofibrinsäure/kg in der gleichen Weise wie die Experimente mit den jüngeren Tieren durchgeführt. Die durchschnittliche Z 3/4 R der Einzelkontraktion der unbehandelten Tiere betrug beim "M. triceps surae" 2o $\pm$ o,6 ms, beim M. EDL 18 $\pm$ o,5 ms. Die isometrische Kontraktionskraft des unbehandelten Tieres war hier entsprechend dem größeren Gewicht der Tiere auch größer. Sie betrug beim "M. triceps surae" 8 $\pm$ o,43 N und beim M. EDL o,49 $\pm$ o,o7 N im Durchschnitt.

3.1.1. Serienreizung mit 4/s nach 4oo mg Clofibrinsäure/kg

Abbildung 12 zeigt oben das Ergebnis bei der Serienreizung mit 4/s, die 1/2 Stunde nach Beendigung der Clofibrinsäureinfusion durchgeführt wurde. Die anfängliche Z 3/4 R des "M. triceps surae" lag mit 2o $\pm$ 1 ms im Bereich der Kontrolle, zeigte bei der 8. Kontraktion mit 25 $\pm$ 7 ms eine Zunahme der Streuung der Ergebnisse und geringfügige Erhöhung des Mittelwertes, um ab der 11. Kontraktion wieder die Werte der Kontrolle aufzuweisen. Die Z 3/4 R des M.EDL war im Durchschnitt in keinem Fall größer als die der Kontrolle. Weder "M. triceps surae" noch M. EDL zeigten bei



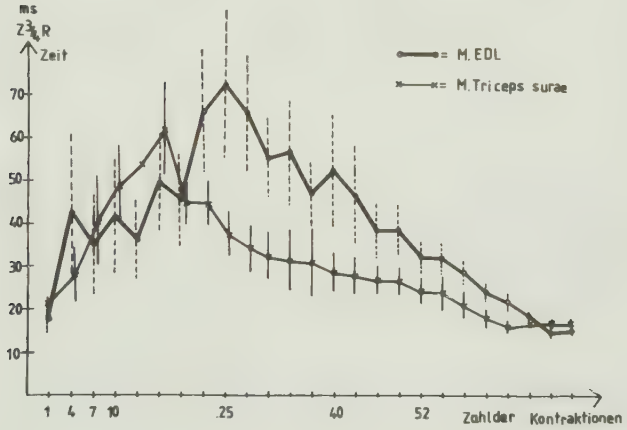


Abb. 12
Oben: Durchschnittliche (aus 6 Versuchen gemittelte) 3/4 Relaxationszeiten bei älteren Tieren bei Serienreizung 4/s. Darstellung für den "M.triceps surae" und M. EDL im Vergleich 1/2 Stunde nach Beendigung der Clofibrinsäureinfusion von4oo mg/kg. - Unten: Nochmals die entsprechende Darstellung des Ergebnisses der Versuchsserie mit jüngeren Tieren zum Vergleich. (Versuchsserie mit Serienreizung 4/s 1/2 Stunde nach Beendigung der Clofibrinsäureinfusion von 4oo mg/kg.

diesem Versuch eine myotone Relaxationsverlangsamung. Zum Vergleich wird in Abbildung 12 unten noch einmal das entsprechende Ergebnis bei den jüngeren Tieren dagegengehalten.

3.1.2. Isometrische Kraftentwicklung

Der "M.triceps surae" zeigte bei der Versuchsreihe mit alten Tieren während der Serienreizung ein ähnliches Verhalten wie bei jüngeren Tieren, was die Kraftentfaltung betraf. Von anfänglich 3,7 $\pm$ o,32 N (54 % weniger als die Kontrolle) steigerte sich die isometrische Kraft der Einzelkontraktion um 78 % auf maximal 6,6 $\pm$ o,29 N, um dann bis zur 28.Kontraktion im Durchschnitt auf 5,9 $\pm$ o,3 N zu sinken.
Beim M. EDL zeigte sich keine so eindeutige Kraftzunahme im Verlauf der Einzelreizung. Mit o,3 $\pm$ o,o4 N lag die Kraft der 1. Kontraktion um 29 % unter dem Kontrollwert. Die Kraft nahm beim M. EDL im Verlauf der Reizung auf durchschnittlich maximal o,38 $\pm$ o,o7 N um 26 % zu.

3.2. Reizung mit o,1s und o,2s Tetanus 8o/s

Wie schon bei den Einzelreizserien ergab es sich, daß die myotone Erschlaffungsbehinderung bei den alten Tieren in sehr viel geringerem Ausmaß ausgeprägt war. Für den "M.triceps surae" fand sich 3/4 Stunde nach 4oo mg Clofibrinsäureinfusion beim o,1s Tetanus eine aus 5 Versuchen gemittelte Z 3/4 R von 64 $\pm$ 24 ms (Kontrolle: (29 $\pm$ 1,1 ms). Im 3. nachgesetzten o,1s Tetanus betrug die mittlere Z 3/4 R 34 $\pm$ 2,9 ms. Beim M. EDL konnten nur 3 Versuche gewertet werden, da bei 2 Ver-

suchen die Kontraktion des M. EDL mechanisch behindert worden war . Bei diesen 3 Versuchen lag die Z 3/4 R jeweils im Bereich der Kontrolle Z 3/4 R = 23 $\pm$ o,9 ms.(Abbildung 13)

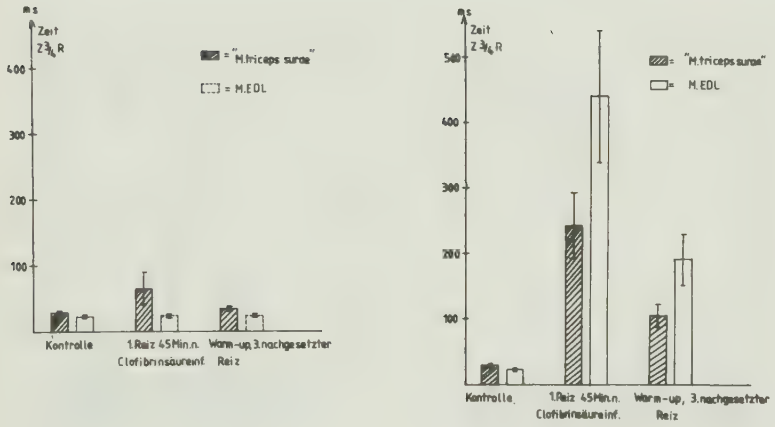


Abb.13
Durchschnittliche (aus 5 Versuchen gemittelte) 3/4 Relaxationszeit der tetanischen Kontraktion von o,1 s Dauer des "M.triceps surae" und des M.EDL (3 Versuche) im Vergleich bei älteren Tieren nach 4oo mg/kg Clofibrinsäureinfusion: linke Abbildung.
Rechte Abbildung: noch einmal zum Vergleich das entsprechende Versuchsergebnis bei der gleichen Versuchsserie mit jüngeren Tieren.

Bei tetanischer Reizung über o,2s 1 Stunde nach Beendigung der Clofibrinsäureinfusion von 4oo mg/kg zeigte sich beim M.EDL mit einer durchschnittlichen Z 3/4 R von 24 $\pm$ 1,7 ms (6 Versuche) keine signifikante Erschlaffungsbehinderung (Kontrolle 23 $\pm$ o,9 ms). Der "M.triceps surae" wies mit einer durchschnittlichen Z 3/4 R von 52 $\pm$ 27,5 ms (6 Versuche) nach 4oo mg Clofibrinsäure/kg eine leichte Verzögerung der Relaxation auf, die aber im "warm-up" mit einer mittleren Z 3/4 R von 34 $\pm$ 3,8 ms schon fast vollständig verschwunden war. (Abbildung 14)

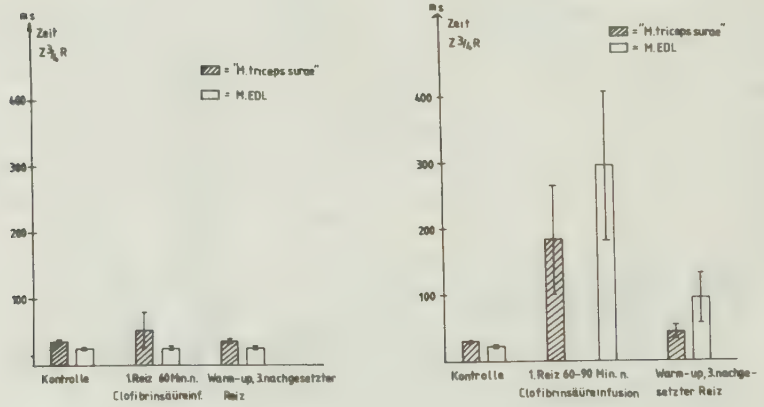


Abb.14
Durchschnittliche (aus 6 Versuchen gemittelte) 3/4 Relaxationszeit der tetanischen Kontraktion von o,2s Dauer des M.EDL und des "M. triceps surae" im Vergleich bei älteren Tieren nach Clofibrinsäureinfusion von 4oo mg/kg. Linke Abbildung.
Rechte Abbildung: noch einmal zum Vergleich das entsprechende Versuchsergebnis bei der gleichen Versuchsserie mit jüngeren Tieren.

Der "M.triceps surae" reagierte also bei älteren Tieren mit einer im Mittel geringfügig größeren Verlangsamung der Relaxation auf die Gabe von Clofibrinsäure, im Gegenteil zu den jüngeren Tieren, bei denen der M. EDL mit einer stärkeren Erschlaffungsbehinderung auf Clofibrinsäure reagierte.

3.2.1. Verlangsamung der Anstiegssteilheit

Hier ergab sich bei den unbehandelten Tieren für den "M. tricepss.eine mittlere Zeit bis zum 3/4 Anstieg (Z 3/4 A) von47 $\pm$ 1,2 ms, beimM. EDL eine Z 3/4 A von 42 $\pm$ 2,1 ms.
Beim o,1s Tetanus ergab sich für den "M. triceps surae" mit 49 $\pm$ 1,9 ms keine signifikante Erhöhung der Anstiegssteilheit, die Z 3/4 A lag im "warm-up"mit durchschnittlich 46 $\pm$ 2,9 ebenfalls im Bereich der Kontrolle. Für den o,1s Tetanus konnte die mittlere Anstiegssteilheit des M.EDL nicht bestimmt werden, da bei 3 gelungenen Versuchen der Anfangsteil der Tetanuskurve in 2 Fällen verzerrt war.
Für den o,2s Tetanus, 1 Stunde nach Clofibrinsäureinfusion ergaben sich folgende Mittelwerte: "M.triceps surae" Z 3/4 A: 5o $\pm$ 3,4 ms, "warm-up" Z 3/4 A : 47 $\pm$ 1,4 ms (jeweils 6 Versuche).
M. EDL: Z 3/4 A 56,7 $\pm$ 9,1 ms (4 gültige Versuche - die "warm-up" Versuche konnten nicht in die Wertung aufgenommen werden).
Zusammenfassend ergibt es sich, daß bei älteren Tieren im Unterschied zu den jüngeren der eindeutige Anstieg der Z 3/4 A nach Clofibrinsäure sowohl beim M. EDL als auch beim "M. triceps surae" unterbleibt.

3.3. Isometrische Kontraktionskraft

Hier zeigte sich bei beiden untersuchten Muskeln ein Nachlassen der durchschnittlichen isometrischen Kontraktionskraft nach Gabe von Clofibrinsäure. Beim "M. triceps surae" betrug die Kraft des 2oo ms Tetanus nach 4oo mg Clofibrinsäure/kg im Mittel 19,6 $\pm$ 1,5 N (unbehandelt 25,5 $\pm$ o,8 N), beim M. EDL im Mittel 1,3 $\pm$ o,2 N (unbehandelt 1,5 $\pm$ o,2 N).

4. Mechanogramm und EMG

Wie schon in der Methodik beschrieben, wurde bei den meisten Versuchen das EMG mit je einer großen und einer kleinen Verstärkung über dem "M. triceps surae" mit Oberflächenelektroden abgeleitet. Bei 12 Versuchen wurde mit jeweils hoher Verstärkung das EMG gleichzeitig vom "M. triceps surae" und vom M. EDL abgeleitet. Bei einer Reihe von Versuchen mit Einzelreizungen ließ sich im EMG mit der hohen Verstärkung myotone Nachaktivität, die im Verlauf der Serienreizung bis zu einem Maximum zunahm und dann wieder vollständig verschwand, beobachten. Bei diesen Tieren war auch eine deutliche Verzögerung der Relaxation zu beobachten. Umgekehrt war aber bei der niedrigen Dosis von 4oo mg Clofibrinsäure/kg in den meisten Fällen (11 von 16 Versuchen) eine deutliche Verlangsamung der Relaxation nachgewiesen worden, ohne daß gleichzeitig myotone Nachaktivität zu sehen war. Bei höherer Clofibrinsäuredosis war allerdings bei auftretender Erschlaffungsbehinderung auch häufiger eine myotone Nachaktivität zu beobachten. So zeigte sich beim "M. triceps surae" bei den Dosierungen von 6oo mg und 75o mg Clofibrinsäure/kg bei allen Versuchen, bei denen eine Verlangsamung der Relaxation während der

Serienreizung auftrat, eine zumindest schwache myotone Nachaktivität. Bei 7 Versuchen mit 1ooo mg Clofibrinsäure/kg sah man in 5 Fällen sowohl eine ausgeprägte Behinderung der Muskelerschlaffung wie auch myotone Nachentladungen; 2 Versuche zeigten trotz erheblicher Verlangsamung der Relaxation keine elektrische Nachaktivität.
Eine feste Relation des Maximums der myotonen Nachaktivität zum Maximum der mechanischen Verzögerung der Relaxation konnte nicht nachgewiesen werden. In den meisten Fällen (17 von 24) trat das Maximum der elektrischen Nachaktivität auf, bevor die maximale mechanische Verzögerung der Relaxation erreicht wurde, und war oft zu diesem Zeitpunkt schon nicht mehr nachweisbar . In den restlichen Fällen fiel das Maximum der myotonen Nachaktivität mit dem Maximum der Verlangsamung der Relaxation zusammen. Auch bei den Tetanusreizungen konnte nicht in jedem Fall von Verlangsamung der Relaxation myotone Nachaktivität beobachtet werden. Die EMG-Messungen am M. EDL erbrachten bezüglich des oben Gesagten das gleiche Ergebnis.

5. Myotonie nach 2o - 25 Diazacholesterin

Bei den 5o mit 2o - 25 Diazacholesterin behandelten Tieren konnte weder am "M.triceps surae" noch am M.EDL eine myotone Erschlaffungsstörung im Mechanogramm, noch eine myotone Nachaktivität im EMG nachgewiesen werden. Eine vorübergehende Lähmungsphase konnte ebenfalls in keinem Fall gefunden werden.

IV. Literaturübersicht und Diskussion

Ezaguirre et al. beschrieben 1948 zum ersten Mal die Übereinstimmung der Phänomene, die nach 2-4 D Gabe bei der Ratte auftraten mit der Myotonia congenita. Mechanographisch fanden sich beim M. triceps surae der Ratte nach 2-4 D Zeichen der Myotonie wie Verlangsamung der Relaxation, Ansteigen der Kontraktionskraft bei Einzelreizen,sowie das schon in der Einleitung beschriebene "warm-up " Phänomen. Mittels EMG wurden repetitive myotone Entladungen aufgezeichnet. 1962 zeigte Bryant Übereinstimmungen zwischen Muskelfasern genetisch myotoner Zieger und Fasern von normalen Ziegen in chloridfreiem Medium, was zum ersten Mal zu der Vermutung führte, daß ein wesentlicher Defekt der Myotonie eine verminderte Chloridleitfähigkeit sei. Seit 196o ist bekannt, daß Skelettmuskelfasern eine hohe Chloridleitfähigkeit besitzen. Am Froschmuskel (Falk und Landa 196o) und am Säugetiermuskel (Lüllmann 1961) konnten durch Ersatz der Chloridionen in dem die Muskeln umgebenden Medium durch impermeable Anionen repetitive Entladungen bei Einzelreizungen hervorgerufen werden. Allerdings ist die Chloridleitfähigkeit des Skelettmuskels bei verschiedenen Tierarten unterschiedlich. So beträgt das Verhältnis der Chloridleitfähigkeit zur Kaliumleitfähigkeit beim Froschmuskel 2:1, beim Fischmuskel 4:1 (Hagiwara und Takahshi 1974). Nach Palade und Barchi (1977) soll die Chloridleitfähigkeit am Zwerchfellmuskel der Ratte 85 % der Gesamtleitfähigkeit der ruhenden Muskelmembran betragen und ihrerseits zu 8o % mit dem T-Tubulus System verbunden sein. Der Chloridtransportmechanismus an der Muskelmembran

ist noch nicht ganz geklärt. Für das Rattenzwerchfell nehmen Palade und Barchi eine passive Verteilung von Chlorid durch einen eigenen Chloridkanal an. Für die Interkostalmuskulatur von Ziegen fand sich ebenfalls eine passive Verteilung von Chlorid an der Muskelmembran (Bryant und Morales Aquilera 1971). Allerdings zeigten sich beim M. EDL und M. soleus der Maus, sowie für den M. sartorius des Frosches Hinweise auf einen aktiven Chloridtransport (Dulhunty 1978, Kernan, Westphal 1974). Insofern scheinen die Interkostalmuskulatur der Ziege und das Zwerchfell der Ratte zumindest was den Chloridtransport angeht nicht repräsentativ für den Skelettmuskel des Säugers zu sein,was vor allem für weitere Untersuchungen zur Aufklärung der myotonen Phänomene von Bedeutung ist. Adrian und Bryant (1974) sind ebenso wie Rüdel und Keller (1975) der Meinung, daß die hohe Chloridleitfähigkeit normaler Muskelfasern zur Stabilisierung der Muskelmembran beitrage. Demnach sollen die repetitiven Entladungen moyotoner Muskelfasern aus einer dem Aktionspotential folgenden abnorm langen Nachdepolatisation resultieren, die bei gesunden Muskelfasern erheblich kürzer ist, weil hier die hohe Chloridleitfähigkeit einen membranstabilisierenden Faktor darstellt. Als unmittelbare Ursache für die verlängerte Nachdepolarisation der Muskelfaser mit verringerter Chloridleitfähigkeit wird eine zeitweilige Kaliumakkumulation im T-tubulärem System bei der Übertragung des Aktionspotentials in das Innere der Zelle diskutiert.Mehrere Autoren (Barchi 1975, Bretag 1973) demonstrierten an Hand eines mathematischen Models der Muskelfaser, daß es ausreicht, die Chloridleitfähigkeit der Membran zu verringern, um repetitive Entladungen zu erzeugen.

Allerdings zeigte Barchi auch, daß das Kalium-Gleichgewichtspotential ein kritischer Faktor für die Membranstabilität bei gleichzeitig verminderter Chloridleitfähigkeit des Sarkolemms ist.

1. Myotonie nach 2o-25 Diazacholesterin (2o-25 DAC)

Winer et al. stellten 1965 an Patienten, die längere Zeit mit dem Cholesterinhemmer 2o-25 DAC behandelt worden waren und als Nebenwirkung klinische Zeichen der Myotonie aufwiesen auch für diese Erkrankung typische elektromyografische Befunde fest. Alle diese Erscheinungen bildeten sich bei den betroffenen Patienten nach Absetzen der 2o-25 DAC Therapie wieder zurück. 2o-25 DAC blockiert den letzten Schritt der Cholesterinsynthese (Peter und Fiehn 1973). Bei den von Winer et al. untersuchten Patienten war Cholesterin erniedrigt und Desmosterol erhöht. Im Tierexperiment konnte mit längerdauernder Gabe von 2o-25 DAC ebenfalls Myotonie hervorgerufen werden. Burns et al. (1965) konnten Myotonie an mit DAC behandelten Ziegen beobachten, die meisten Versuche wurden jedoch an mit 2o-25 DAC behandelten Ratten durchgeführt. Bei all diesen Versuchen fand sich ein erniedrigter Cholesteringehalt im Serum und im Skelettmuskel,sowie eine Erhöhung des Desmosterinspiegels. Bei der Ratte war Desmosterin auch in der Leber, der glatten Muskulatur und im Herz erhöht(Seiler et al. 1975). Laut Seiler soll Myotonie nach 2o-25 DAC Behandlung dann auftreten, wenn in der Muskelmembran jedes 2.Cholesterinmolekül durch Desmosterin ersetzt ist. Nach Peter und Campion (1977) sei hierfür schon der Ersatz jedes 1o. Moleküls ausreichend. Diese Autoren nehmen an, daß Desmosterin durch ineffektivere Wechselwirkung als Cholesterin

mit dem makromolekularem Teil des Chloridtransportsystems die Chloridleitfähigkeit herabsetzen. Daß die Erhöhung des Membranwiderstandes durch verringerte Chloridleitfähigkeit bei unverändertem Ruhepotential eine wesentliche Rolle bei der durch 2o-25 DAC induzierten Myotonie spielt, hatten schon Rüdel und Sengers 1972 nachgewiesen. Campion (1976) nimmt eine zusätzlich verminderte Na-Leitfähigkeit an. Die so verminderte intrazelluläre Na-Konzentration und die Erhöhung des Na-Gleichgewichtspotentials seien ebenfalls direkt für die Übererregbarkeit der myotonen Muskelmembran verantwortlich. De Coursey et al.(1981) gelangen ebenfalls zu der Überzeugung, daß die Na-Leitfähigkeit der ruhenden Muskelmembran von Ratten nach DAC Behandlung vermindert sein müsse. Untersuchungen derselben Autoren an Interkostalmuskelfasern von myotonen Ziegen ließen keine Rückschlüsse auf eine verminderte Na-Leitfähigkeit zu.

Bei mit 2o-25 DAC behandelten Ratten fanden sich bei histologischer Untersuchung der Muskeln im Elektronenmikroskop eine Erweiterung des sarkoplasmatischen Retikulums, multilamelläre Membrankörperchen und mitochondriale Veränderungen. Lichtmikroskopisch konnte eine selektive Atrophie der Typ 1 Fasern beobachtet werden (Pachter et al. 1977). Ähnliche Veränderungen wurden bei der Myotonia dystrophica beschrieben. Man nimmt einen zusätzlichen unspezifischen toxischen Effekt des 2o-25 DAC auf den Skelettmuskel des Säugers an. Längere Zeit mit 2o-25 DAC behandelte Ratten wiesen auch klinische Zeichen der myotonen Dystrophie auf, wie Katarakt, Hodenatrophie und Herzmuskelbeteiligung (Peter et al. 1973, Seiler et al 1975). Mehrere Autoren erwähnen allerdings, daß durch einen hohen Cholesteringehalt der Nahrung das Auftreten von Myo-

tonie verhindert werden kann (Winer et al. 1966, Seiler et al. 1975, Peter und Campion 1977). Peter et al. (1975) berichten, daß nach Absetzen der Cholesterinbeimengungen zum Futter der mit 2o-25 DAC behandelten Ratten bei Weiterbehandlung mit 2o-25 DAC nach einiger Zeit Myotonie auftrat. In Anbetracht dieser Berichte kann als Grund, weshalb bei den eigenen Versuchen mit 2o-25 DAC keine Myotonie zu erzeugen war, durchaus ein erhöhter Cholesteringehalt des Tierfutters diskutiert werden. Allerdings muß weiterhin berücksichtigt werden, daß die meisten in der Literatur beschriebenen Versuche an männlichen Wistar-Ratten vorgenommen wurden, da sie auf 2o-25 DAC mit einer ausgeprägteren Myotonie reagieren (Eberstein und Goodgold 1969) - die eigenen Versuche wurden an weiblichen Wistar-Ratten durchgeführt. Möglicherweise spielt auch die Applikationsweise eine Rolle. Bei den eigenen Versuchen wurde das 2o-25 DAC peroral gegeben, während eine vergleichbare Dosierung laut Angaben der Literatur in den meisten Fällen subkutan appliziert wurde. Auch könnte hier ein Einfluß des Alters auf die Ausprägung der chemisch induzierten Myotonie vorliegen. Laut Angaben in der Literatur wurden meist recht junge männliche Tiere verwendet (Gewicht 16o -19o g), während die eigenen weiblichen Versuchstiere mit durchschnittlich 22o - 24o g Gewicht bei Versuchsbeginn als fast ausgewachsen gelten können.

Eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Membranpermeabilität und Aktivität der Na/K-ATP-ase scheinen die Phospholipide zu spielen. Nach Gabe von 2o-25 DAC ist der totale Phospholipidgehalt bei der Ratte erniedrigt (Niebrój-Dobosz et al. 1976) und das Verhältnis Phospholipide/Cholesterin im Sarkolemm erhöht.

Somit ergibt sich wie bei der myotonen Dystrophie eine relative Cholesterinerniedrigung (Fiehn et al.1974). Über die Aktivität der Na/K-ATP-ase nach Diazacholesterinbehandlung finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben. So berichten Niebrój-Dobosz et al.(1976) über eine erniedrigte ATP-ase Aktivität, während Campion et al. (1976) im Gegenteil einen Anstieg der ATP-ase beobachten. Dies kann als Hinweis darauf gelten, daß der Na/K-ATP-ase möglicherweise keine entscheidende Bedeutung bei der Verursachung der Myotonie spielt.
Eine Reihe von Forschern vermutet einen wesentlichen Faktor für das Auftreten der myotonen Relaxationsbehinderung in einer Störung des sarkoplasmatischen Retikulums, dessen Intaktheit für eine funktionierende Reiz-Kontraktionskopplung wesentlich ist. Seiler und Kuhn (1966) fanden in vesiculären Fragmenten von mit 2o-25 DAC behandelten Ratten eine gesteigerte Permeabilität für Ca und eine Minderung der Ca-Konzentrationsfähigkeit. Eine Erhöhung der Mg-ATP-ase deutet auf eine verminderte Ca-Bindungskapazität des Sarkoplasmatischen Retikulums hin. Eine der Ursachen ist womöglich der durch 2o-25 DAC verminderte Phospholipidgehalt des Sarkoplasmatischen Retikulums.

2. Myotonie nach aromatischen Carbonsäuren

Auch bei Versuchen mit aromatischen Carbonsäuren fanden sich Veränderungen des sarkoplasmatischen Retikulums. Die Ca Aufnahme in die Vesikel war verlangsamt und die freie Ca Konzentration erhöht (Kuhn und Stein 1966). Neben der Verlängerung der Muskelrelaxationszeit wurde als typische Wirkung von aromatischen Monocarbonsäuren

eine Erhöhung der Kontraktionskraft bei Einzelkontraktionen festgestellt (Stein und Kuhn 1968, Rüdel und Senges 1972).
Charakteristisch für die Wirkungsweise von aromatischen Monocarbonsäuren wie 2-4 D oder Indolacetessigsäure ist, daß sie akut innerhalb weniger Minuten nach Applikation Myotonie hervorrufen (Mrozek et al. 1974). Bryant und Morales-Aquilera machten als Ursache der durch aromatische Carbonsäuren hervorgerufenen Myotonie nach Versuchen an Rattenzwerchfellen 1971 eine verminderte Chloridleitfähigkeit wahrscheinlich. Palade und Barchi (1977) nehmen an, daß die aromatischen Carbonsäuren an einer spezifischen Stelle des Anionenkanals im Sarkolemm gebunden werden, wodurch sich die Feldstärke der für die Ionenselektivität verantwortlichen Kanalregion ändert und so die Chloridleitfähigkeit herabsetzt. Nach Untersuchungen von Rüdel et al.(1973) fällt der nach 2-4 D Behandlung erhöhte Membranwiderstand nach Muskelaktivität wieder ab. Dies könnte nach Meinung der Autoren das "warm-up" Phänomen erklären.

3. Myotonie nach Clofibrinsäure

Eberstein und Goodgold waren 1973 die Ersten, die das Auftreten von Myotonie am Skelettmuskel der Ratte nach Clofibrinsäuregabe zeigten. Es war möglich, sowohl durch längerdauernde Gabe von Clofibrinsäure (analog den Versuchen mit 2o-25 DAC), als akut durch intraperitoneale oder intravenöse Applikation von Clofibrinsäure, Myotonie zu erzeugen (Mrozek 1974). Dromgoole et al. riefen mit i.v.-Gabe von Clofibrat Myotonie innerhalb von 5 Minuten hervor (1975). Es

wird deshalb für die akute Wirkung von Clofibrinsäure ein ähnlicher Mechanismus wie für die aromatischen Monocarbonsäuren angenommen. Veröffentlichungen mit Ableitungen durch intrazelluläre Mikroelektroden bei der durch Clofibrinsäure induzierten Myotonie liegen allerdings noch nicht vor.

Eberstein und Goodgold (1978) fanden beim M. EDL der Ratte nach 2 Tagen Behandlung mit o,3 g Clofibrat/kg Rattengewicht myotone Nachaktivität und Spontanaktivität. Auch Paul und Adibi berichten über im EMG nachgewiesene Zeichen der Myotonie bei Ratten, die 2 Wochen lang mit o,3 g Clofibrinsäure/kg s.c. täglich behandelt wurden (1979). Kwieciński fand nach Clofibratgabe an Ratten im EMG spindelförmige myotone Schauer und ein auch für die menschliche Myotonie charakteristisches "Sturzkampfbombergeräusch".

Clofibrat, das Na-Salz der Clofibrinsäure wird in vivo schnell zu Clofibrinsäure hydrolysiert (Dromgoole 1975). Es erniedrigt den Cholesteringehalt durch Interferenz mit der Squalenbildung und ruft infolgedessen keine Desmosterinakkumulation hervor (Smith et al.197o). Im Serum von mit Clofibrat behandelten Ratten ist folglich auch das Cholesterin erniedrigt; Desmosterin ist aber im Gegensatz zu mit 2o-25 DAC behandelten Ratten nicht zu finden.

Paul und Adibi (1979) fanden eine entgegengesetzte Wirkung von zweiwöchiger Clofibratbehandlung auf den Leberstoffwechsel einerseits und den Muskelstoffwechsel von Ratten andererseits. Clofibrat erhöhte in der Leber die Fettsäureoxidation, die Carnitinkonzentration, sowie den Proteingehalt. Die Glucoseoxidation der Leber wurde von Clofibrat nicht beeinflusst. Im Muskel dagegen nahm die Fettsäureoxidation und die Glucoseoxidation

nach Clofibratgabe ab, der Proteingehalt sank und die Aktivität der mitochondrialen Carnitin-Palmitin-Transferase, die in der Leber erhöht war, nahm ab. Paul und Adibi meinen, daß die gesteigerte Fettsäureoxidation in der Leber ein ursächlicher Faktor der antihyperlipämischen Wirkung des Clofibrats sei, während die Behinderung der Glucose und Fettsäureoxidation im Muskel mitverantwortlich sein könne für die Entstehung des "akuten Muskelsyndroms" das beim Menschen gelegentlich als Nebenwirkung einer Clofibratbehandlung auftritt.

Dieses Syndrom ist durch Muskelschwäche, Schmerzen und Müdigkeit charakterisiert. Levy und Langera (1968) waren die Ersten, die es beschrieben hatten. In der Folge wurden mehrere ähnliche Fälle publiziert (Kra 1974, Rumpf et al. 1976, Denizot 1973). In der Mehrzahl der Fälle fanden sich erhöhte Serumtransaminasen, Aldolase und Kreatininphosphokinase (Bridgeman et al. 1972, Katsilambros et al. 1972, Pierides et al 1975). Hypothyreose scheint das Risikose eines clofibratinduzierten Muskelschadens noch zu erhöhen (Pierides et al 1975). Bei Patienten mit Nierenschaden wurde dieses Myopathiesyndrom nach Clofibrat häufiger gefunden, was mit einer abnorm erhöhten Konzentration an Clofibrinsäure erklärt wird. Dieses Muskelsyndrom bildete sich in allen Fällen nach Absetzen der Clofibrattherapie wieder zurück, die hierbei beobachtete Aktivitätszunahme der Kreatininphosphokinase blieb allerdings bis zu einem Jahr nach Beendigung der Therapie bestehen (Rumpf et al. 1976).

In keinem Fall wurde beim Menschen nach Clofibratbehandlung Myotonie beobachtet, obwohl bei Ratten schon

mit Serumspiegeln von Clofibrat, die beim Menschen im therapeutischen Bereich liegen, Myotonie induziert werden konnte (Dromgoole et al. 1975).

4. Dosisabhängigkeit der Ausbildung von Myotonie nach Clofibratgabe

Nach Dromgoole steht das Einsetzen und das Ausmaß myotoner Phänomene bei Ratten in logarithmischer Abhängigkeit von der verwendeten Clofibrinsäuredosis.
Auch bei den eigenen Versuchen mit der akut durch Clofibrat erzeugten Myotonie konnte durch Erhöhung der Dosis von 4oo mg/kg auf 6oo mg/kg, 75o mg/kg und 1ooo mg/kg Clofibrinsäure eine stärkere Ausprägung der myotonen Verlangsamung der Relaxation gezeigt werden. Dies wurde besonders deutlich an den o,1s Tetanusversuchen bei den verschiedenen Clofibratkonzentrationen am "M. triceps surae" demonstriert. Es scheint jedoch bei der akut durch Clofibrat erzeugten Myotonie eine, für jeden Muskel in Abhängigkeit von seiner Faserzusammensetzung unterschiedliche Dosierung zu geben, ab der das Ausmaß der mechanischen Erschlaffungsbehinderung nicht mehr gesteigert werden kann. Für den "M. tricpes surae" liegt diese Dosierung den eigenen Ergebnissen zufolge zwischen 4oo mg/kg und 1ooo mg/kg Clofibrinsäure. Wegen der unterschiedlichen Reaktionsweise des M. EDL auf Clofibrat kann aus den Ergebnissen der eigenen Versuche keine Angabe über die Clofibrinsäurekonzentration gemacht werden, ab der bei diesem Muskel maximale Erschlaffungsbehinderung auftritt. Das Ausmaß experimentell erzeugter Myotonie scheint sowieso großen Schwankungen unterworfen zu sein und ist nicht nur von der Dosis des chemischen Agens abhängig.

5. Einflüsse auf die Ausprägung chemisch induzierter Myotonie

Eberstein und Goodgold berichten 1969, daß weibliche Wistar-Ratten auf 2o-25 DAC in sehr viel geringerem Ausmaß als männliche Tiere mit Myotonie reagieren. Weiter scheinen sich mit dem Wachstum von Tieren Veränderungen zu ergeben, die das Auftreten von Myotonie in entscheidenem Maße verändern können. So konnte Bryant 1979 an neugeborenen myotonen Ziegen nur myotone Entladungen feststellen.Klinische Zeichen der Myotonie wie etwa Percussionsmyotonie traten erst bei älteren Tieren ab 18 Tagen nach der Geburt auf. Bei den eigenen Versuchen konnte nachgewiesen werden, daß zunehmendes Alter und Gewicht der Tiere einen Einfluß auf die durch Clofibrat induzierte Myotonie im Sinne der geringeren Ansprechbarkeit ausübt.
Die Tatsache, daß bei neugeborenen myotonen Ziegen die Myotonie in geringerem Maße als bei erwachsenen Tieren ausgeprägt ist, erklärt Bryant zum Teil damit, daß die Chloridleitfähigkeit bei jungen Tieren erheblich größer als bei älteren ist. Die Frage, ob eine veränderte Chloridleitfähigkeit auch bei Ratten eine Rolle dabei spielt, daß mit zunehmendem Alter Clofibrat als Myotonie hervorrufendes Agens nicht mehr so wirksam ist, muß offenbleiben.
Immerhin gibt es Hinweise, daß die Chloridleitfähigkeit der Muskelmembran keine unabhängige Größe ist, sondern ihrerseits vom Nervensystem aufrecht erhalten wird. De Coursey et al. fanden 1978 bei Ratten eine signifikante Erniedrigung der Chloridleitfähigkeit der Muskelmembran des M. soleus der Ratte, nachdem der Nervus ischiadicus mit Colchicin vorbehandelt worden war. Cholchicin ist eine Substanz, die den intra-

axonalen Enzymtransport hemmt ,ohne die nervale Stimulation der Muskelfaser zu beeinträchtigen (Albuquerque et al. 1972, zitiert nach De Coursey et al. 1978). Iyer et al. fanden 1977, daß am längere Zeit denerviertem Muskel mit2-4 D keine Myotonie mehr hervorgerufen werden konnte.Sie meinen, daß der Fortfall des Einflusses des Nervensystems die Ionenleitfähigkeit derMuskelmembran so verändert hatte, daß keine Myotonie mehr entstehen konnte. Allerdings ist die Frage nach dem Einfluß des Nervensystems auf die Ausprägung der experimentellen Myotonie noch umstritten. Caccia findet 1977 ähnlich den Versuchen von Iyer mit 2-4 D, daß nach längerdauernder Denervierung mit 2o-25 DAC bei Ratten keine Myotonie hervorzurufen ist, während Eberstein und Goodgold 1975 zu dem entgegengesetzten Ergebnis bei ihren Versuchen mit 2o-25 DAC an denervierten Muskeln der Ratte gelangten und Myotonie beobachten konnten. Allerdings waren die experimentellen Bedingungen in beiden Fällen unterschiedlich. Eberstein und Goodgold benutzten für ihre Versuche männliche Wistar-Ratten mit einem durchschnittenlichen Gewicht von 125 g, während Caccia weibliche Wistar-Ratten von im Mittel 22o g Gewicht verwendeten. Alter, Gewicht und Geschlecht der Tiere sind aber, wie gezeigt wurde, alles Faktoren, die die Ausprägung der Myotonie beeinflussen können. Auch der Hydratationszustand der Muskeln kann bei myotonen Ziegen den Grad der Myotonie deutlich verändern. Durch Dursten wird er vermindert. Eine Ursache hierfür könnte laut Bryant eine konsekutive Erhöhung der extrazellulären Ionenkonzentration sein. All dies kann vielleicht erklären, weshalb bei verschiedenen Autoren unterschiedliche Ausprägung der chemisch induzierten Myotonie angegeben wird, trotz gleicher Substanzen und gleicher

Dosierungen. Bei den eigenen Versuchen zeigten sich auch deutliche individuelle Unterschiede, selbst bei Tieren gleichen Alters, Gewichtes, Geschlechtes und unter den gleichen Versuchsbedingungen, was besonders an großen Streuungen der Mittelwerte erkennbar wird.

6. Schnelle und langsame Muskeln - Unterschiedliche Reaktionsweise auf die experimentell induzierte Myotonie

Es gibt bei der quergestreiften Skelettmuskulatur des Säugers verschiedenartige Muskelfasern, die sich in Morphologie und Funktion unterscheiden. Es sind drei Haupttypen des Skelettmuskels bekannt,der rote und der weiße, sowie ein Zwischentyp. Die roten Muskelfasern enthalten mehr Myoglobin, haben weniger erkennbare Querstreifen, reagieren langsamer und haben eine längere Latenzzeit als weiße Muskelfasern. Sie sind für längerdauernde, die Haltung aufrechterhaltende Kontraktionen geeignet. Weiße Muskelfasern haben eine kurze Zuckungsdauer und sind vor allem auf feinabgestimmte Bewegungen spezialisiert. Die Fasern vom Zwischentyp haben ebenfalls einen hohen Myoglobingehalt und reagieren langsamer als weiße Muskelfasern. Die Beschaffenheit des Muskels ist von der Innervation abhängig. Jedes spinale motorische Neuron innerviert jeweils nur eine Art von Muskelfasern, so daß alle Muskelfasern einer motorischen Einheit desselben Typs angehören. Werden die Nerven schneller und langsamer Muskeln durchtrennt und wieder gekreuzt vereint, so daß nach Regeneration die Nerven der schnellen Muskulatur die langsamen Muskeln versorgen und umgekehrt, so werden jetzt die vormals

langsamen Muskeln zu schnellen und die ehedem schnellen zu langsamen Muskeln (Ganong). Ellisman et al. (1977) fanden bei diesen Kreuz-Innervationsversuchen auch elektronenmikroskopisch sichtbare Veränderungen am Sarkolemm des ehemals langsamen M. soleus der Ratte, die charakteristisch für schnelle Muskeln waren.
Schnelle Muskelfasern sind dadurch charakterisiert, daß sie einen niedrigen Gehalt an Mitochondrien haben, während langsame Muskeln reichlich Mitochondrien enthalten. Weiterhin ist das sarkoplasmatische Retikulum in schnellen Muskelfasern bedeutend stärker ausgebildet als in langsamen (Peady und Porter 1959, Revel 1961, zitiert nach Stein und Padykula 1962). Die Struktur des sarkoplasmatischen Retikulums, die sich von Tierart zu Tierart unterscheidet, kann auch Unterschiede zwischen den Muskeln einer Spezies, ja sogar zwischen den einzelnen Muskelfasern eines einzigen Muskels aufweisen (Benett 196o, zitiert nach Stein und Padykula 1962). Guth und Samaha untersuchten 1969 die Actomyosin-ATP-ase-Aktivität von schnellen und langsamen Muskeln, von der Annahme ausgehend, daß die Actomyosin-ATP-ase-Aktivität der limitierende Faktor für die Kontraktionsgeschwindigkeit ist. Sie fanden diese Aktivität bei langsamen Muskelfasern niedriger als bei schnellen Muskelfasern. Sie folgerten, daß es zwei verschiedene Actomyosin-ATP-asen geben müsse und daß ihr jeweiliges Vorkommen in der Muskelfaser nerval gesteuert werde.
Stein und Padykula fanden bei histochemischen Untersuchungen am M. gastrocnemius der Ratte, daß dieser Muskel aus schnellen, langsamen, sowie Fasern vom Zwischentyp besteht. Der M. soleus enthielt nur langsame Fasern und Fasern vom Zwischentyp. Close fand 1967 nach mechanographischen Untersuchungen beim M. soleus

der Ratte etwa 3o motorische Einheiten, von denen 27 aus langsamen Fasern und 3 aus Fasern vom Zwischentyp bestanden. Der M. EDL besteht nach den Ergebnissen dieses Autors zufolge aus 4o motorischen Einheiten, die nur schnelle Muskelfasern enthalten. Hieraus kann gefolgert werden, daß bei mechanographischen Untersuchungen,die den M. gastrocnemius und den M. soleus teilweise zusammen erfassen, wie es sich bei den eigenen Versuchen nicht vermeiden ließ, hier doch im Vergleich zum M. EDL ein überwiegender Einfluß der langsamen Muskelfasern vorhanden ist. So können die Unterschiede, die beim "M. triceps surae" der eigenen Versuche im Vergleich mit dem M. EDL, der nur schnelle Fasern enthält, auftraten, durchaus auf die unterschiedlichen Eigenschaften von schnellen und langsamen Muskelfasern zurückgeführt werden.
Bei den verschiedenen Versuchen mit chemisch induzierter Myotonie wurde immer wieder berichtet, daß der M. soleus der Ratte entweder länger als der schnelle M. EDL brauchte, um myoton zu werden,oder,daß die myotonen Phänomene bei ihm in geringerem Maße ausgeprägt waren. Bei Versuchen mit 2o-25 DAC berichteten dies Eberstein und Goodgold 1969 sowie Mrozek et al. 1974. Eberstein und Goodgold untersuchten 1968 mit 25-Azacholesterin behandelte Ratten elektromyographisch, und fanden, daß Muskeln mit einem höheren Anteil an schnellen Muskelfasern, wie der M. tibialis anterior und M. gastrocnemius von der Myotonie stärker betroffen waren als der langsame M. soleus. Innerhalb der Gruppe schnellen Muskeln war wiederum der Beuger M, tibialis anterior stärker betroffen als der M. gastrocnemius. Die größere Resistenz der langsamen Muskeln,gegen die durch 2o-25 DAC induzierte Myotonie,wird auf deren grös-

seren Gehalt von Cholesterin und Phospholipiden zurückgeführt (Eberstein und Goodgold 1969). Niebroj-Dobosz et al. fanden 1976 bei mit 2o-25 DAC behandelten Ratten im sarkoplasmatischem Retikulum von schnellen Muskeln eine Erhöhung der basalen ATP-ase-Aktivität und eine Verminderung der Phospholipide. Im sarkoplasmatischem Retikulum von langsamen Muskeln konnten sie jedoch keine Änderung der basalen ATP-ase-Aktivität oder des Phospholipidgehaltes feststellen. So besteht die Möglichkeit, daß die geringere Neigung des M. soleus auf 2o-25 DAC-myoton zu reagieren, auf die geringer ausgeprägten Veränderungen im sarkoplasmatischem Retikulum zurückzuführen sind.

Campion et al. (1976) sind der Meinung, daß langsame Muskeln im Gegensatz zu schnellen nach 2o-25 DAC-Behandlung einen unveränderten transmembranösen Na-Gradienten haben und so widerstandsfähiger gegen die chemisch induzierte Myotonie sind.

Auch nach Gabe von Clofibrat traten myotone Phänome am spätesten am langsamen M. soleus auf (Kwieciński 1978). Bei Ausmessung der Dauer der myotonen Nachaktivität bei durch Clofibrat myoton gemachten Rattenmuskeln, fand Kwieciński (1978) die längsten myotonen Schauer im M. EDL, die kürzesten im M. soleus. Der M. gastrocnemius lag mit seinen Werten zwischen M. EDL und M. soleus. Selbst bei akut induzierter Myotonie nach Anthracen-9-Carbonsäure ließ sich die auftretende Myotonie mit Hilfe des EMG bei schnellen Muskeln früher (2 - 4 Minuten nach Verabreichung) als bei langsamen Muskeln (5 - 8 Minuten nach Verabreichung) nachweisen. Ebenfalls wurden hier die längsten myotonen Schauer beim M. EDL, die kürzesten beim M. soleus registriert. Eine Erklärung für die stärkere Anfälligkeit der schnellen Muskeln

für die myotonieerzeugende Wirkung von Clofibrat und den aromatischen Monocarbonsäuren könnte nach Kwiecinski (1981) die Tatsache sein, daß in schnellen Muskelfasern das sarkoplasmatische Retikulum und die T-Tubuli stärker als in langsamen Muskelfasern ausgebildet sind. Nach Palade und Barchi (1977) ist die Ruheleitfähigkeit der Muskelfasern zu 80 % in den T-Tubuli lokalisiert. Die Chloridleitfähigkeit könnte so eine besondere Bedeutung für die Membranstabilität schneller Muskeln haben. Ein Unterschied in der Chloridleitfähigkeit von schnellen und langsamen Muskeln konnte nicht gefunden werden (Lorkovic und Tomanek, 1977).

Die eigenen Ergebnisse, die eine stärkere Verlangsamung der Relaxation des schnellen M. EDL als des langsameren "M. triceps surae" nach Clofibrinsäuregabe zeigen, stimmen insofern durchaus mit den bisherigen Beobachtungen überein. Die größere Verlangsamung der Relaxation des schnellen M. EDL war sowohl bei den Einzelreizserien, als auch bei den Versuchen mit tetanischen Reizungen festzustellen. Bisher wurden aber die Vergleiche zwischen schnellen und langsamen Muskeln zur Beurteilung des Grades der experimentellen Myotonie nur durch EMG-Untersuchungen vorgenommen. In dieser Arbeit wurden nun schnelle und langsame Muskeln direkt mechanographisch miteinander verglichen. Es konnte festgestellt werden, daß der schnelle M. EDL auch in seinen mechanischen Eigenschaften stärker myoton behindert ist als der langsamere "M.triceps surae". Dies ist vor allem deshalb interessant, weil nach den Ergebnissen der EMG-Untersuchungen dieser Arbeit Zweifel angemeldet werden können, ob bei der durch Clofibrat induzierten Myotonie wie bei der Myotonia congenita die Nachpotentiale für

die Relaxationsstörung ausschließlich verantwortlich gemacht werden können (Landau 1952). Auch wenn die EMG-Ableitungen mit methodischen Unsicherheiten behaftet sind - so könnten die Oberflächenelektroden durch die Muskelkontraktion verschoben werden, wodurch sich der Abstand zu einzelnen motorischen Einheiten verändern könnte, was veränderte Meßwerte zur Folge hätte -, ist es doch auffällig, daß kein eindeutiger Zusammenhang zwischen myotonen Nachentladungen und der mechanischen Relaxationsstörung gefunden werden konnte. Leustenring, der die EMG-Ableitungen mit konzentrischen Nadelelektroden vornahm, berichtet Ähnliches in seiner Dissertation.Dies deutet darauf hin, daß Clofibrinsäure nicht nur die elektrischen Eigenschaften der Muskelmembran verändert, sondern auch noch eine zusätzliche Wirkung auf den Reiz-Kontraktionsmechanismus hat. Es ist nämlich auch bei Versuchen mit aromatischen Monocarbonsäuren und Clofibrat über Veränderungen des sarkoplasmatischen Retikulums und Calciumstörungen des sarkoplasmatischen Retikulums berichtet worden. Neben der schon bereits erwähnten Untersuchung von Kuhn und Stein an Vesikeln des sarkoplasmatischen Retikulums nach 2-4 D-Behandlung von Ratten, wird in einer unveröffentlichen Arbeit von Niebroj-Dobosz (Zitat nach Kwieciński 1981) gezeigt, daß nach Clofibratbehandlung das sarkoplasmatische Retikulum einen erhöhten Phospholipidgehalt und eine verminderte Mg-ATP-ase aufwies, was auf eine verminderte Ca-Bindungskapazität des sarkoplasmatischen Retikulums hinweist. Das myofibrilläre Protein war dieser Untersuchung zufolge nicht beeinträchtigt. Die Störung des Ca-Transportes könnte als ein weiterer Effekt des Clofibrates die ausgeprägte Zunahme der Kontraktionskraft

bei Einzelreizen erklären. Dieses Phänomen wurde auch schon in früheren Arbeiten sowohl in vivo (Eyzaguirre 1948) als auch in vitro an Zwerchfellpräparaten, die mit aromatischen Monocarbonsäuren behandelt worden waren, beobachtet (Rüdel, Sengers 1972).
Allerdings ist das Verhältnis von Kraftzunahme zur Relaxationsstörung bei Einzelreizserien beim langsameren "M.triceps surae" unterschiedlich im Vergleich zum M. EDL. Bei den eigenen Versuchen war die relative Kraftzunahme des "M.triceps surae" in Bezug auf die Kraft der ersten Kontraktion im Verlauf einer Reizserie grösser als die des M. EDL, während die Verlangsamung der Relaxation beim M. EDL ausgeprägter war. Bei der Versuchsserie mit den älteren Tieren, bei denen keine oder nur eine sehr geringfügige Relaxationsstörung festgestellt werden konnte, zeigte sich beim"M. triceps surae" eine deutliche Kraftzunahme im Verlauf der Einzelreizserie, während der M. EDL nur einen leichten Kraftanstieg, der sich im Rahmen des 'staircase"-Phänomens hielt, verzeichnete.
Es hat den Anschein, daß Clofibrinsäure den kontraktilen Apparat von schnellen Muskeln stärker beeinträchtigt als den von langsamen Muskeln, was auch durch die relativ stärkere Kraftabnahme des M. EDL bei Tetanusreizen nach Clofibrinsäureinfusion belegt wird. Noch deutlicher wird dies durch die Tatsache, daß Clofibrinsäure in Konzentrationen, die die Kontraktionskraft des "M.triceps surae" nicht wesentlich beeinträchtigen, die des M. EDL jedoch völlig beseitigen können. Dies und die in dieser Arbeit aufgezeichneten Nachkontraktionen bei den o,4s Tetanusreizen deuten auf eine Störung des Ca-Transportes im sarkoplasmatischen Retikulum bei der clofibratinduzierten Myotonie

hin. Nachkontraktionen bei der 2o-25 DAC induzierten Myotonie wurden 1972 von Eberstein und Goodgold beschrieben - diese waren allerdings dort stärker ausgebildet und dauerten auch erheblich länger als die bei den eigenen Versuchen gefundenen Nachkontraktionen. Die Tatsache, daß die Autoren in früheren Stadien der 2o-25 DAC-Behandlung Nachkontraktionen ohne gleichzeitige Relaxationsverzögerung beobachten konnten, weist darauf hin, daß die verschiedenen Phänomene der experimentellen Myotonie möglicherweise durch Störungen verschiedener Orte im Muskel hervorgerufen werden. So konnten Eberstein und Goodgold 1978 nachweisen, daß 2o-25 DAC einen Defekt der elektromechanischen Kopplung verursacht, der unabhängig von der Störung im Sarkolemm ist. Dantrolene verhinderte die myotonen mechanischen Phänomene, ohne die repetitiven Entladungen des Sarkolemms zu stören. Nach Meinung der Autoren können Ca-Transportstörungen die Nachkontraktionen und die Verlangsamung der Relaxation nicht vollständig erklären.

Wenn man sich nun hypothetisch vorstellt, daß der Reiz-Kontraktionsmechanismus wesentlich von einer Interaktion von Chloridionen mit Calciumionen mitbestimmt wird, könnte hierdurch die stärkere mechanische Behinderung der schnellen Muskeln auf Clofibrat dann durch den Effekt des Clofibrats auf die Chloridleitfähigkeit erklärt werden - die Chloridleitfähigkeit spielt ja für den schnellen Muskel, wie schon gezeigt wurde, eine besondere Rolle.

Reuben et al. zeigten 1976 an Muskelfasern der Languste, daß die Cloridleitfähigkeit der transversalen Tubuli an den Verbindungsstellen mit anderen Muskelmembranen besonders hoch ist. Da nun die Ca-

Leitfähigkeit und die Ca-Konzentration jenseits der Fasergrenze von der Chloridkonzentration der Umgebungslösung abhängig war, folgerten die Autoren daraus eine direkte Wechselwirkung der Chloridionen mit den Calciumionen bei der Reizkontraktionskopplung. Auch an Froschmuskelfasern (Wood et al. 1975, zitiert nach Reuben et al. 1975) und an menschlichen Muskelfasern (Costatin und Podolsky 1967, zitiert nach Reuben et al. 1975), konnte eine Interaktion zwischen Calcium- und Chloridionen nachgewiesen werden.
Ob nun die Wirkung von Clofibrinsäure auf den Rattenmuskel auch auf einer Störung der Interaktion der Chloridionen mit den Calciumionen beruht, muß offenbleiben.

Auf jeden Fall deuten die Ergebnisse der eigenen Versuche darauf hin, daß bei der durch Clofibrinsäure induzierten Myotonie nicht nur Veränderungen des Sarkolemms alleine für die Funktionsstörung des Muskels verantwortlich sind.

V Zusammenfassung

Wesentliche Merkmale der Erkrankungen des myotonen Formenkreises beim Menschen,wie Relaxationsverzögerung der Muskelkontraktionen, wie "warm-up", durch das EMG nachweisbare myotone Entladungen usw., lassen sich durch chemische Substanzen im Tiermodell reproduzieren. Zu den Stoffen,mit denen bisher eine experimentelle Myotonie erzeugt wurde, gehören aromatische Karbonsäuren, jodidhaltige Substanzen, sowie Cholesterinsynthesehemmer, wie 2o-25 DAC und Clofibrinsäure.

In der vorliegenden Arbeit wurde an 45 weiblichen, etwa 5-7 Wochen alten Wistar-Ratten, die unterschiedlichen Reaktionen von schnellen und langsamen Muskeln bei elektrischer Reizung nach einmaliger intravenöser Applikation verschiedener Dosen von Clofibrinsäure mechanographisch,sowie elektromyographisch untersucht. Die Messungen erfolgten gleichzeitig am M.EDL als einem schnellen Muskel, sowie am speziell präparierten "M.triceps surae" mit besonders hohem Anteil des langsamen M.soleus an der Gesamtkontraktion.Die Reaktionen der Muskeln wurden sowohl bei Einzelreizserien,wie bei tetanischen Reizungen untersucht.

Bei jeweils gleicher Dosierung von Clofibrinsäure fand sich sowohl bei Einzelreizserien, wie bei tetanischen Reizen eine erheblich stärkere Relaxationsverlangsamung des schnellen M. EDL im Vergleich zu dem langsameren präparierten "M.triceps surae". In gleicher Weise zeigte sich noch in der Entwicklung des "warm-up" eine stärkere Verlangsamung der Relaxation des schnellen Muskels.

Ebenso fand sich beim M. EDL eine größere Verlangsamung

der Anstiegssteilheit. Der während einer Einzelreizserie von anderen Autoren jeweils nur bei einem Muskeltyp beschriebene Anstieg der isometrischen Muskelkraft war in der Mehrzahl der Fälle beim "M.triceps surae" deutlich ausgeprägter als beim M. EDL.
Nach Clofibrinsäureinfusion war in allen Versuchen in Abhängigkeit von der Dosis ein Nachlassen der isometrischen Kontraktionskraft festzustellen. Dieses Phänomen war beim M. EDL deutlicher ausgeprägt als beim "M. triceps surae". Bei Erhöhung der Clofibrinsäuredosis nahm das Ausmaß der Relaxationsbehinderung beim "M. triceps surae" zu. Die Dosierung, bei der keine weitere Zunahme der Relaxationsverzögerung auftrat, lag zwischen o,6 - 1 g/Clofibrinsäure/kg Rattengewicht. Beim M. EDL trat ab o,6 g/Clofibrinsäure/kg eine selektive Schädigung dieses Muskels mit vollständigem Nachlassen der isometrischen Kontraktionskraft ein.

Bei tetanischen Reizen fand sich entsprechend den Angaben der Literatur das Phänomen der Lähmungsphase. In einigen Fällen konnte eine Nachkontraktion festgestellt werden.
Wurden die Versuche mit älteren weiblichen Wistar-Ratten, (Alter 12 Wochen, 6 Versuche), durchgeführt, so fand sich im Gegensatz zu den Versuchen mit jüngeren Tieren nur noch eine geringe bis nicht mehr nachweisbare Verlangsamung, sowohl der Relaxation als auch der Anstiegssteilheit bei beiden untersuchten Muskeln. Auch bei älteren Tieren wirkte die Clofibrinsäure bei der Dosis von 1 g/kg selektiv toxisch auf den M. EDL.
Bei den EMG-Registrierungen ließ sich bei den Einzelreizserien zwischen der maximalen Relaxationsverlang-

samung und der maximalen myotonen Nachaktivität kein eindeutiger Zusammenhang aufzeigen, so daß Zweifel angemeldet werden können, ob diese Nachpotentiale für die mechanische Relaxationsverzögerung ursächlich verantwortlich sind. Die stärkere mechanische Relaxationsverzögerung des schnellen M. EDL im Vergleich zum langsameren "M. triceps surae" steht im Einklang mit den bisherigen in der Literatur beschriebenen Ergebnisse.

Nicht beschrieben wurde bisher der Einfluß des Alters der Versuchstiere auf die durch Clofibrinsäure induzierte Myotonie. Die selektiv toxische Wirkung der Clofibrinsäure auf den M. EDL, wie auch die Tatsache des isometrischen Kraftanstieges bei Einzelkontraktionen nach Clofibratapplikation lassen Vermutungen über einen zusätzlichen Angriffspunkt der Substanz in der elektromechanischen Kopplung neben der schon länger diskutierten Chloridkanalblockade zu.
Es wurden weiterhin 5o weibliche Wistar-Ratten über 5o Tage peroral mit 5o mg 2o-25 DAC gefüttert und anschliessend in der oben beschriebenen Weise untersucht. Es fanden sich weder klinische, mechanographische noch elektromyographische Zeichen der Myotonie. Ein erhöhter Cholesteringehalt der Nahrung als Ursache für diesen Befund wird diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

Adrian, R.H. and Bryant, S.H. 1974: On the repetitive discharge in myotonic muscle fibers - J. Physiol. London, 240, 505

Barchi, R.L., 1975: Myotonia.An evaluation of the chloride hypothesis - Arch. Neurol. Chicago, 32, 175

Bridgemann, J.F., Rosen, A.M. and Thorp, I.M., 1972: Complications during clofibrate treatment of nephrotic-syndrome hyperlipoproteinaemia - Lancet, 2, 506

Bretag, A.H., 1973: Mathematical modelling of the myotonic action potential in: New developments in electromyography and clinical neurophysiology, Desmedt, J.B. Ed., Karger, Basel, 464

Brown, G.L. and Harvey,A.M., 1939: Congenital myotonia in the goat. Brain, 62, 341

Bryant, S.H. and Morales-Aquilery, A., 1971: Chloride conductance in normal and myotonic muscle fibers and the action of monocarboxylic aromatic acids, J. Physiol. London, 219, 367

Bryant, S.H., 1962: Muscle membrane of normal and myotonic goats in normal and low external chloride, Fed. Proc., 21, 312

Bryant, S.H., 1979: Myotonia in the goat, Annals of the New York Academy of Sciences Vol. 317, 314

Burns, T.W., Dale, H.E. nd Langley, R.J. 1965 : Normal and myotonic goats receiving diazacholesterol, Amer. J.Physiol, 209, 1227

Caccia, M.R., 1977: Denervation and diazacholesterol myotonia: a study of the isometric twich of the rat, Exp. Neurol., 56, 628

Campion, D.S., Ohlsen,R., Dromgoole, S.H. and Peter,J.B., 1976 : A teration of muscle and red cell sodium and potasium in 2o,25 diazacholesterol induced myotonia. Exp. Neurol., 52, 216

Close, R., 1967: Properties of motor units in fast and slow skeletal muscles of the rat, - J. Physiol. 193, 45

De Coursey, T.E., Younkin, S.G. and Bryant,S.H., 1978: Neural control of chloride conductance in rat extensor digitorum longus muscle - Exp. Neurol., 61, 7o5

De Coursey, T.E., Bryant, S.H. and Owenburg, K.M., 1981 : Dependance of membrane potential on extracellular ionic concentrations in myotonic goats and rats, Am. J. Physiol. 24o (Cell Physiol. 9) C56

Denizot, M., Farre, I., Pometta, D. and Wildi,E., 1973: Clofibrate, nephrotic syndrome and histological changes in muscle,Lancet 1, 1326

Dromgoole, S.H.,Campion, D.S. and Peter, J.B., 1975: Myotonia induced by clofibrate and sodium chlorphenoxyisobutyrate. Biochem. Med., 14, 238

Dulhunty, A.F., 1978: The dependance of membrane potential on extracellular chloride concentration in mammalian skeletal muscle fibers, J. Physiol. London, 276, 67

Eberstein, A. and Goodgold, J., 1969: Induced myotonia in fast and slow muscles of the rat. Experientia, 25, 1269

Eberstein, A. and Goodgold, J., 1972 : Isotonic contraction of induced myotonic muscle of rat; afterconcentraction and prolonged relaxation time, Eyp. Neurol., 34,183

Eberstein, A. and Goodgold, J., 1973: Myotonia induced with clofibrate, Electromyograph. Clin. Neurophysiol., 13, 141

Eberstein, A., Goodgold, J. and Johnston.R., 197o: Myotonia induced in denervated muscels, Experimental Neurol., 62, 8o4

Eberstein, A. and Goodgold, J., 1978: Relief of myotonia by dantrolene in experimental myotonia. Exp. Neurol., 62, 8o4

Eberstein, A., Goodgold, J. and Johnston, R., 1978: Clofibrate-induced myotonia in the rat, Exp., 34, 16o7

Ellisman, M.H., Brooke, M.H., Kaiser,K.K. and Rash, J.E., 1978: Appearance in slow muscle sarcolemma of spezialations characteristic of fast muscle after reinnervation by a fast muscle nerve, Exp. Neurol., 58, 59

Eyzaguirre, C., Falk.,B.P., Zierler, K.L. and Lillenthal,J.L., 1948: Experimental myotonia and repetetive phenomena; the veratrinic effect of 2,4-dichlorphenoxyacetate 2/,4-D/ in the rat, Amer. J.Physiol., 155, 69

Falk, G. and Landa, J.R., 196o: Effects of potassium on frog skeletal muscle in a chlorid deficient medium, Amer. J.Physiol., 198, 1225

Fiehn, W., Peter, J.B., Seiler, D. and Kuhn, E., 1974: Abnormalities of the sarcolemma in myopathies in structure and function of normal and diseased muscle and peripheral nerve, Hausmanova-Petrusewicz, I. and Jedrezejewska, H.,Eds., Polish medical publishers, Warsaw,2o5

Ganong, W.F., 1974: Lehrbuch der medizinischen Physiologie, 3. Aufl. Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New-York, 5o

Goodgold, J. and Eberstein, A., 1968: An electromyographic study of induced myotonia in rats, Exp. Neurol., 21, 159

Guth, L. and Samaha,F.J., 1969: Qualitative differences between actomyosin ATP-ase of slow and fast mammalian muscle, Exp. Neurol., 25, 138

Hagiwara, S.H. and Takahasi, K., 1974: Mechanism of anion permeation through the muscle fibre membrane of an elasmobrach fish taeniure lymma, J.Physiol. London, 238, 1o9

Iyer, V., Whiting, M. and Fenichel, G.M., 1977: Neural influence on experimental myotonia, Neurol. Minneapolis, 27,73

Katsilambros, N., Braaten, J., Ferguson, B.D. and Bradley,R.F., 1972: Muscular syndrome after clofibrate, N. Engl. J.Med., 282,111o

Kernan, R.P., Macdermont, M. and Westphal, W., 1974: Measurment of chloride activity within frog sartorius muscle fibers by means of chloride sensitive micro-electrodes,J.Physiol., 241, 6o

Kuhn, E. and Stein,W., 1966: Modellmyotonie nach 2,4-dichlorphenoxyacetat 2,4-D. Calciumaufnahme der Vesikel des sarcoplasmatischen Reticulums unter 2,4-D,Klin. Wschr., 44, 7oo

Kwieciński, H., 1978: Myotonia induced with clofibrate in rats, J. Neurol., 219, 1o7

Kwieciński, H., 1981: Myotonia induced by chemical agents, Critical Reviews, Toxicology (Cleveland), 279 - 31o

Landau, W.M., 1952: The essential mechanism in myotonia. An electromyographic study, Neurol., 2, 369

Langera, T. and Levi, R.J., 1968: Acute muscular syndrome associated with administration of clofibrate, N. Engl.J.Med., 279, 856

Leustenrink, J., 1981: Inauguraldissertation, Würzburg

Lorkovic, H. and Tomanek, R.J., 1977: Potasium and chloride conductances in normal and denervated rat muscles, Amer. Physiol., 232, 109

Lüllmann, H., 1961: Das Verhalten normaler und denervierter Skelettmuskulatur in chloridfreiem Medium./Methylsulphat-Thyrodelösung/Archiv. Exp. Path. Pharmacol., 24o, 351

Morgan, K.G., Entrikin, R.K. and Bryant, S.H., 1975: Myotonia and block of chloride conductance by iodide in avian muscle, Amer. J.Physiol., 229, 1155

Mrozek, K., Kwieciński, H. and Kaminska, A., 1974: Experimental myotonia. Myotonic activity of the fast and slow muscles, Acta Physiol. Pol., 25, 321

Niebrój-Dobosz,I., Kwieciński, H. and Mrozek, K., 1976: Plasma membranes of muscle in experimental myotonia in rats, J. Neurol., 213, 353

Niebrój-Dobosz, I., Kwieciński, H., Mrozek, K. and Szymanowski, S., 1976: Sarcoplasmic reticulum in experimental myotonia in rats, J. Neurol., 213, 361

Palade, P.T. and Barchi, R.L., 1977: Characteristics of the chloride conductance in muscle fibers of the rat diaphragm, J.Gen. Physiol., 69, 325

Paul, H.S. and Adibi, S.A., 1979: Paradoxical effects of clofibrate on liver and muscle metabolism in rats. Induction of myotonia and alteration of fatty acid and glucose oxidation, J.Clin., Invest., 64, 4o5

Peter, J.B., Andiman,R.M., Bowman, R.L. and Nagatomo, T., 1973: Myotonia induced by diazacholesterol increased Na+ + Ka+ ATP-ase activity of erythrozyte ghosts and development of cataracts, Exp. Neurol., 41, 738

Peter, J.B. and Campion, D.S., 1977: Animal models of myotonia in: Pathogenesis of human muscular dystrophies, Rowland, L.P., Ed. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 739

Peter, J.B., Stempel, K.E., Dromgoole, S.H., Campion, D.S., Bowman, R.L. and Nagatomo, T., 1975: The effect of a high cholesterol diet on 2o,25-diazacholesterol induced myotonia, Exp. Neurol., 49, 429.

Peter, J.B. and Fiehn, W., 1973: Diazacholesterol myotonia: accumulation of desmosterol and increased adenosintriphosphatase activity of sarcolemma, Science, 173, 91o

Pierides, A.M.,Alvarez, F., Kerr, D.N.S. and Skillen, A.W., 1975: Clofibrate-induced muscle damage in patients with chronic renal failure, Lancet, 2, 1279

Reuben, J.P., Eastwood, A.B., Zollmann, J.R., Orentlicher, M. and Brandt, P.W., 1976: Electrobiology of nerve, synapse and muscle, ed. by Reuben, J.P., Purpura, D.P., Bennett, M.V.L., Kandel, E.R., Raven Press New-York, 3o2

Rüdel, R. and Keller, M., , 1975: Intracellular recording of myotonic runs in dantrolene blocked myotonic muscle fibers, in Recent Advances in Myology, Bradley, W.G., Garder-Medwin, D. and Walton, J.N. Eds. Excerpta Medica, Amsterdam, 441

Rüdel, R. and Senges, J., 1972: Mammalian skeletal muscle reduced chloride conductance in drug induced myotonia and induction of myotonia by low-chloride solution, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharamacol, 274,337

Rüdel, R., Senges, J. and Ehe, L., 1973: A post tetanic decrease of membrane resistance in mammalian skeletal muscle fibres and its Antimyotonic effect. - Pflügers Arch. 341, 121

Rumpf, K.W., Albers, R. and Scheler, F., 1976: Clofibrate induced myopathy syndrome, Lancet, 1, 249

Seiler, D., Fiehn, W. and Kuhn, E., 1975: Desmosterol accumulation in rats with experimental myotonia, Z.Klin.Chem. Klin. Biochem., 13,225

Seiler, D. and Kuhn,E., 1966: Diazacholesterol aus den Vesikeln des sarcoplasmatischen Reticulium von Ratten nach peroraler Gabe von 2o,25-Diazacholesterol, Eur.J.Biochem., 11,175

Smith, A.F., Macfie, W.G. and Oliver, M.F., 197o: Clofibrate, serum enzymes and muscle pain, Brit. Med., J.,2 ,86

Stein,W.E. and Kuhn, E., 1968: Modellmyotonie nach 2,4-Dichlorphneoloxiacetat/s,4-D/.Isoliertes Rattenzwerchfell als einfaches Untersuchungsobjekt, Klin.Wsch. 46, 328

Winer, N., Klachko, D.M., Baer, R.D., Langley, P.L. and Burns, T.W., 1966: Myotonic response induced by inhibitors of cholesterol biosynthesis, Science, 153, 312

Winer, N., Martt, J.M., Somers, J.E., Wolcott,L., Dale, H.E. and Burns, T.W., 1965: Induced myotonia in man and goat, J.Lab. Clin. Med., 66, 758

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Ricker möchte ich besonders herzlich für seine Betreuung und ständige Diskussion während dieser Arbeit danken. Ohne sein freundliches Entgegenkommen hätte ich diese Arbeit nicht zu Ende bringen können.
Herrn Dr. Haaß danke ich für die Anregung zu dem Thema.

Für die Hilfe im technischen Bereich gilt mein herzlicher Dank auch Frau Thyroff und Frau Huuk.

Lebenslauf

Am 2. Oktober 1955 wurde ich als erstes von drei Kindern des damaligen Legationssekretärs Dr. Erwin Minwegen und seiner Ehefrau Dr. Hiltrud Minwegen, geb. Halbeisen, in Essen geboren.
1957 zog die Familie nach Rom um, da mein Vater an die Deutsche Botschaft in Rom versetzt worden war.
1961 wurde mein Vater nach Bonn zurückversetzt. Hier besuchte ich von 1962 bis 1966 die Grundschule, ab 1966 das Gymnasium.
1969 wurde mein Vater nach Madrid versetzt, wo ich die Deutsche Schule "Colegio San Miguel" besuchte. 1974 legte ich dort das Abitur ab.
Im Wintersemester 1974/75 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin in Würzburg. Am 25. August 1976 bestand ich dort das Physikum. 1976 nahm ich an der Würzburger Musikhochschule zusätzlich ein viersemestriges Studium der Musiktherapie auf.
Am 3o. April 1981 bestand ich in Würzburg das medizinische Staatsexamen. Seit dem 22. Juli 1981 bin ich als Assistenzarzt der Abteilung für innere Medizin am Elisabeth-Krankenhaus in Recklinghausen tätig.
Ich strebe die Ausbildung zum Facharzt für Neurologie (bzw. Nervenheilkunde) an.

Peter Minwegen

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80